



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN  
HASTALIK TEKRARI VE HASTALIKSIZ YAŞAM SÜRESİNE  
ETKİSİ**

“

**Dr. Ali Ayhan ESER**

T1501

**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Sezer GÜRER**

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

**Antalya, 2003**

## İÇİNDEKİLER

|                    | Sayfa |
|--------------------|-------|
| KISALTMALAR DİZİNİ | I     |
| ŞEKİLLER DİZİNİ    | II    |
| ÇİZELGELER DİZİNİ  | III   |
| GİRİŞ              | 1     |
| GENEL BİLGİLER     | 4     |
| MATERYAL VE METOD  | 20    |
| BULGULAR           | 26    |
| TARTIŞMA           | 37    |
| ÖZET               | 48    |
| KAYNAKLAR          | 49    |

## KISALTMALAR DİZİNİ

|      |                               |
|------|-------------------------------|
| ALD  | Aksiller Lenf Düğümü          |
| WHO  | World Health Organization     |
| CEA  | Karsinoembriyonik Antijen     |
| TLI  | Timidin-Labelling Index       |
| DNA  | Deoksiribonükleik asid        |
| ER   | Östrojen Reseptörü            |
| PR   | Progesteron reseptörü         |
| IHC  | İmmünohistokimyasal           |
| HYS  | Hastalıklı yaşam süresi       |
| sh   | Standart hata                 |
| IIAB | İnce iğne aspirasyon biopsisi |
| RR   | Rölatif risk                  |
| CI   | Confidence intervale          |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil                                                       | Sayfa |
|-------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Yıllara göre meme ameliyat sayıları                      | 21    |
| 2. Hastalıksız yaşam süresi                                 | 26    |
| 3. Periyodlara göre lokal-bölgesel hastalıksız yaşam süresi | 28    |
| 4. Periyodlara göre genel hastalıksız yaşam süresi          | 28    |
| 5. Takipteki hastalarda prognoz                             | 29    |
| 6. Yaş ve hastalıksız yaşam süresi                          | 33    |
| 7. Tümör çapı ve hastalıksız yaşam süresi                   | 34    |
| 8. ALD metastazı ve hastalıksız yaşam süresi                | 34    |
| 9. c-erbB-2 ve hastalıksız yaşam süresi                     | 35    |
| 10. p53 ve hastalıksız yaşam süresi                         | 35    |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

| Çizelge                                                                               | Sayfa |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Meme kanserindeki risk faktörleri                                                  | 5     |
| 2. Potansiyel meme kanseri prognostik faktörlerinin fonksiyonları                     | 6     |
| 3. Meme karsinomlarının histopatolojik sınıflaması                                    | 7     |
| 4. Meme kanseri evrelemesi                                                            | 18    |
| 5. Meme lezyon özellikleri ve biyopsi yöntemleri                                      | 20    |
| 6. Uygulanan meme cerrahisi türleri                                                   | 20    |
| 7. Hastaların tümör çapına göre dağılımı                                              | 21    |
| 8. Hastaların patolojik ALD metastazına göre dağılımı                                 | 21    |
| 9. Hastaların histopatolojik tanıları                                                 | 22    |
| 10. HYS'ne etkisi araştırılan faktörler                                               | 23    |
| 11. İmmünohistokimyasal yöntemde kullanılan primer antikolar                          | 24    |
| 12. Evrelere göre yaşam süreleri (5 yıllık)                                           | 26    |
| 13. Hastalara ait özellikler ve tedavi seçenekleri                                    | 27    |
| 14. Takipteki hastalarda prognoz                                                      | 29    |
| 15. Ölüm nedenleri                                                                    | 29    |
| 16. Metastaz yerleri                                                                  | 30    |
| 17. Ameliyat şekli ve hastalık tekrarı ilişkisi                                       | 30    |
| 18. Evre ve hastalık tekrarı ilişkisi                                                 | 30    |
| 19. Prognostik faktörlerin hastalık tekrarına etkisi                                  | 31    |
| 20. İmmünohistokimyasal belirteçlerin hastalık tekrarına etkisi                       | 32    |
| 21. Hasta ve tümör özelliklerinin hastalık tekrarı ile çok değişkenli analizi         | 33    |
| 22. Hasta ve tümör özelliklerinin hastalıksız yaşam süresi ile çok değişkenli analizi | 36    |

## GİRİŞ

Meme kanseri tanısı, hem hasta hem de hekim için birçok soruyu beraberinde getirmektedir. Cerrahinin hangi tipi yapılmalı, radyasyon tedavisi gerekli mi, ilave sistemik adjuvan tedavi kullanılmalı mı, hasta için hangi tedavi en iyisi. Bu sorulara verilecek cevaplardan biri eğer ilave tedavi verilmeyecekse hastalık tekrarı olasılığını saptamak olmalıdır. Verilecek tedavinin yararı, muhtemel yan etkileri ile birlikte değerlendirilerek karar verilmelidir. Ancak, doğal seyri çok değişken olan meme kanserinde hastalık tekrarı riskini hesaplayabilmek ve kötü seyirli hasta alt gruplarını belirleyebilmek için biyolojik belirteçlere ihtiyaç vardır.

Tanı veya cerrahi tedavi sırasında mevcut olup, adjuvan tedavi yapılmadığı durumda hastalısız ve genel sağkalım ile ilişkili bulunan her türlü ölçüm prognostik faktör olarak adlandırılır. Yaş, menapoz durumu ve etnik yapı gibi demografik özellikler; tümör büyüklüğü, aksiller lenf düğümü (ALD) varlığı ve patolojik alt tip gibi tümör özellikleri; onkojenler, tümör süpresör genler, büyüme faktörleri ve proliferasyon ölçümleri gibi biyolojik belirteçler olası prognostik faktörlerdir. Prognostik faktörler, bir tümörün doğal seyrini önceden belirlemek amacıyla da kullanılabilir. Belirli bir tedaviye yanıtı veya yanıtsızlığı önceden gösteren ölçümlere ise prediktif faktör denir. Örneğin tümörün östrojen reseptör durumu, hormonal tedavinin yararlı olup olmayacağı konusunda fikir verebilir (1).

Meme kanseri tedavisinde prognostik faktörlerin rolü, sistemik adjuvan tedavinin kullanılmasıyla değişikliğe uğramıştır. Kısa bir süre öncesine kadar ALD (-) meme kanserli hastalara prognozun iyi olduğu gerekçesiyle sistemik tedavi verilmiyordu. 1985’de, National Cancer Institute (NCI) konsensus toplantısında, ALD (-) meme kanseri hastaları için standart bir tedavinin olmadığı bildirilmiştir (2). Bu hastaların bazılarında hastalık tekrarı ve ölüm riskinin artması birkaç alt grupta prognostik faktörler kullanılarak önceden bilinebildiği halde, yüksek riskli hastaların belirlenmesinde bir görüş birliğine varılamamıştır. ALD (-) meme kanserli hastalarda adjuvan tedavinin yararını gösteren bazı randomize klinik çalışma sonuçlarına (3) ve Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (4) tarafından yapılan metaanalize dayanarak bazı hekimler

tarafından tüm hastalara prognostik faktörler dikkate alınmadan sistemik tedavi önerilmeye başlandı. 1991'de NCI konsensus toplantısında primer meme kanserli kadınlarda klinik sonuçların değişken olduğu ancak, standart prognostik faktörler olarak tanınan ALD tutulumu, tümör büyüklüğü ve histopatoloji dışında diğer yeni prognostik faktörlerin klinik yararı olmadığı bildirildi (5). 2000'de National Institute of Health (NIH) tarafından yapılan konsensus toplantısında adjuvan tedavide göz önünde bulundurulması gereken faktörlerin yaş, tümör çapı, ALD durumu, histolojik tümör tipi, patolojik grade ve hormon reseptör durumunun olduğu bildirildi (6).

Günümüzde prognostik ve prediktif faktörlerden en az üç klinik durumda yarar beklenmektedir. Birincisi lokal cerrahi sonrası prognozun çok iyi olup, sistemik adjuvan tedavinin maliyet-etkin olmayacağı hastaların tanımlanması; ikincisi prognozu çok kötü olup daha agresif tedaviye ihtiyaç duyulan hastaların belirlenmesi; „ üçüncüsü primer tedaviden yarar görecektir ve göremeyecek hastaların belirlenmesidir (7).

Primer meme kanseri vakalarında günümüzde kullanılan standart prognostik faktörler şunlardır:

- . Aksiller lenf düğümü durumu
- . Histolojik alt tip
- . Tümör büyüklüğü
- . Nükleer ve histolojik derece
- . Östrojen ve progesteron reseptör durumu
- . Proliferasyon ölçümleri

Ne yazık ki bu faktörlerin hiç biriyle, lokal tedavi ile iyileşecek hastalarla, uygulanan tedaviye rağmen hastalık tekrarı olacak hastaları belirlemek mümkün olamamaktadır. Bu nedenle yeni prognostik faktör arayışları devam etmektedir. İstatistiksel p değerleri, özellikle tek değişkenli analizlerde yanıltıcıdır. Çünkü bu analizler, çalışmadaki hasta sayısına ve daha da önemlisi karşılaştırma sayısına bağlıdır (1).

Bu çalışmada meme kanserinde prognostik faktörlerin ve immünohistokimyasal belirteçlerin hastalıksız yaşam süreleri ve hastalık tekrarına

etkilerinin tek ve çok değişkenli istatistiksel analizlerini yaparak bu faktörlerin hastalığın prognozuna etkilerini değerlendirmeyi amaçladık

## GENEL BİLGİLER

### I-EPİDEMİYOLOJİ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. ABD, Kanada gibi birkaç ülke dışında en çok ölüme neden olan kanser türü meme kanseridir. ABD’de ise akciğer kanserinden sonra en çok ölüme sebep olan kanser türüdür. Meme kanseri yıllık 400.000’e yakın ölüme neden olmaktadır. Bu ölümlerin %55’i gelişmiş ülkelerde, %45’i gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır. Meme kanserinden ölümler tüm kanser ölümlerinin %6’sını oluşturmaktadır. Dünyada ortalama her yıl 10 milyon yeni kanser olgusunun varlığı bilinmektedir. Bu olguların 1 milyonu (%10) meme kanseridir (8)

Türkiyede en sık görülen kanserler 1999 yılına göre Akciğer kanseri (%19.7, insidans 7.76/100 000) ve meme kanseridir (%9.4, insidans 3.72/100 000) Kadınlarda ise en sık görülen kanser, meme kanseri (%24.1, insidans 7 32/100 000), ikinci sıklıkta görülen kanser ise mide kanseridir (%6.9, insidans 2 12/100.000). Antalya kanser kayıt merkezinin verilerine göre 1994 ve 2002 yılları arasında Antalya’daki toplam 14.191 kanser vakasının 1599 (%11.2)’u meme kanseridir. Bu trakea, bronş ve akciğer kanserinin oluşturduğu üst ve alt solunum yolu organ kanserlerinin oranı olan %15.5’den sonra ikinci sırayı almaktadır. Derinin malign tümörlerinin oranı ise %11.0 dır (9)

### II-ETİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

İnsanlarda meme kanserinin nedeni bilinmemektedir. Meme kanseri ile ilişkin olarak kalıtım, mensturasyon, evlilik, doğum, emzirme, kontraseptif kullanımı, memenin iyi huylu epitelyal hastalıkları, hormonal, iyatrojenik ve immunolojik faktörler karşımıza çıkmaktadır. Hiçbir faktörün tek başına büyük önemi yoktur (10). Çizelge 1’de meme kanseri oluşumunda gözardı edilemeyecek bazı risk faktörleri özetlenmiştir (11)

Çizelge 1: Meme kanserindeki risk faktörleri

| risk faktörü                          | yüksek risk                   | düşük risk     | rölatif risk |
|---------------------------------------|-------------------------------|----------------|--------------|
| yaş                                   | yaşlı                         | genç           | >4           |
| doğduğu ülke                          | kuzey amerika<br>kuzey avrupa | asya ve afrika | >4           |
| sosyoekonomik durum                   | yüksek                        | düşük          | 2-4          |
| medeni durum                          | evlenmemiş                    | evlenmiş       | 1.1-1.9      |
| yerleşim yeri                         | şehir                         | kırsal         | 1.1-1.9      |
| nullipar                              | evet                          | hayır          | 1.1-1.9      |
| ilk doğum sırasında yaş               | ≥30                           | <20            | 2-4          |
| premenapozal ooferektomi              | hayır                         | evet           | 2-4          |
| menapoz yaşı                          | geç                           | erken          | 1.1-1.9      |
| menarj yaşı                           | erken                         | geç            | 1.1-1.9      |
| postmenapozal kilo                    | fazla                         | az             | 1.1-1.9      |
| bir memede kanser öyküsü              | evet                          | hayır          | 2-4          |
| benign proliferatif lezyon öyküsü     | evet                          | hayır          | 2-4          |
| 1 derece akrabada meme kanseri        | evet                          | hayır          | 2-4          |
| anne ve kızkardeşte meme kanseri      | evet                          | hayır          | >4           |
| endometrium veya overde primer kanser | evet                          | hayır          | 1.1-1.9      |
| mammografik özellik                   | displastik                    | normal         | 2-4          |
|                                       | parankim                      | parankim       |              |
| göğüs duvarına radyasyon              | yüksek doz                    | düşük doz      | 2-4          |

Tümör büyüklüğü, histolojik grade ve aksiller lenf düğümü (ALD) durumu günümüzde meme kanseri evlenmesinde kullanılmaktadır. ALD durumu bu prognostik faktörlerden en önemlisidir ve adjuvan tedavi kararında en fazla göz önüne alınır. Yine de ALD negatif hastaların %15-20'si tanıdan sonraki 5 yıl içinde ölmektedir (12). Bazı vakalarda erken hastalık tekrarının, gözden kaçan mikrometastatik ALD'ne bağlı olduğu düşünülmektedir. Yine de mikrometastatik ALD'nün, yapılan çalışmalarda erken hastalık tekrarlarından bazılarında sorumlu iken hepsinde bunun olmadığı tespit edilmiştir (13). Yüksek riskli hastalarda tanımlanan güvenilir prognostik faktörlerin araştırılması, daha agresif tedavi vererek meme kanserli hastaların yaklaşık 1/5'nin sonuçlarının daha iyi olmasını sağlayacaktır. Tümörün büyümesi hücre proliferasyonu ve apoptozis arasındaki dengeye bağlıdır. Lokal invazyon ve metastatik potansiyel, kısmen bazal

membran ve ekstraselüler matriks incelenmesiyle saptanabilir. Bu işlemleri etkileyen faktörler moleküler olarak tanımlanmıştır.

Çizelge 2’de potansiyel meme kanseri prognostik faktörlerinin fonksiyonları ve moleküler belirteçlerin hücresel lokalizasyonları görülmektedir (14).

Çizelge 2: Potansiyel meme kanseri prognostik faktörlerinin fonksiyonları

| Sınıf                      | Belirteç   | Lokalizasyon       | Fonksiyon                                               | Artışı                                |
|----------------------------|------------|--------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Onkojen ürünleri           | Bcl-2      | nükleer zarf       | apoptozis indüksiyonu                                   | tümör proliferasyon azalması          |
|                            | p53        | nukleus            | genomik stabilizasyon, apoptozisin kolaylaştırılması    | hücre siklusunun regülasyonunun kaybı |
|                            | HER-2/neu  | hücre membranı     | büyüme faktör reseptörünün kodlanması                   | tümör hücre büyümesinin artışı        |
|                            | Cyclin D1  | nükleus            | G1 üzerinden regülasyonun ilerlemesi                    | mitotik aktivite artışı               |
|                            | nm23       | sitoplazma         | süpresör gen metastazı                                  | metastatik potansiyelde azalma        |
| Proteaz                    | “          | “                  | “                                                       | “                                     |
|                            | uPA        | sitoplazma, stroma | ekstraselüler matriksin azalması                        | metastatik potansiyelde artış         |
|                            | Katepsin D | sitoplazma, stroma | lizozomal enzim                                         | metastatik potansiyelde artış         |
|                            | Tenascin C | stroma             | fibroblast büyüme faktör etkilerinin çoğalması          | metastatik potansiyelde artış         |
| Proliferasyon belirteçleri | MMP 9      | stroma             | bağ dokusu yapılanması                                  | metastatik potansiyelde artış         |
|                            | Ki-67      | nükleus            | hücre siklusunun S, G2 ve M fazı sırasında ortaya çıkar | proliferasyon artışı                  |
| Östrojen reseptörleri      | ER Beta    | nükleus            | gen transkripsiyon aktivasyonu                          | tümör hücrelerinde tamoksifen direnci |

### III-PROGNOSTİK FAKTÖRLER

#### HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

##### Histolojik Tip:

En sık rastlanan meme kanseri tipleri infiltratif duktal ve infiltratif lobüler karsinomlardır. Fisher ve ark larının şüpheliyle karşılaşmış olmasına rağmen, birden fazla türde tümör hücresi birarada görüldüğünde prognoz en malign olana göre belirlenir (15). İnfiltratif duktal karsinomlu hastalarda ALD tutulumu, invaziv

lobuler ve medüller karsinoma göre daha sık ve buna bağlı klinik seyir de daha kötüdür. Mammografi ve diğer görüntüleme yöntemlerinin kullanımındaki artış nedeniyle giderek daha fazla oranda noninvaziv ve erken evre meme tümörüne rastlanmaktadır. Bu tümörlerin prognostik faktörlerinin tanınmasına önemli bir ilgi vardır. Düşük hastalık tekrarı oranı ve uzun hastaliksız yaşam süresi nedeniyle bu konuda büyük çalışmalar yapılmaktadır. Noninvaziv kanserlerin bir kısmında zamanla invaziv kanser gelişebilmektedir. Ancak bu gelişimi öngören prognostik faktörler tam olarak bilinmemektedir.

Günümüzde meme karsinomlarının histopatolojik tipleri için genelde WHO (World Health Organization)'nın sınıflaması kullanılmaktadır (Çizelge 3) (16).

Çizelge 3: Meme karsinomlarının histopatolojik sınıflaması

|                                                    |                                                  |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| İnvaziv duktal karsinom                            | Glikojenden zengin karsinom                      |
| Yaygın in situ komponentli invaziv duktal karsinom | Apokrin karsinom                                 |
| İnvaziv lobuler karsinom                           | Osteoblast benzeri dev hücreli karsinom          |
| Medüller karsinom                                  | İnvazyon gösteren kistik hipersekratuar karsinom |
| Müsinöz karsinom                                   | Lipidden zengin karsinom                         |
| İnvaziv papiller karsinom                          | İnvaziv kribriform karsinom                      |
| Tubuler karsinom                                   | Adenoid kistik karsinom                          |
| Sekretuar (Juvenil) karsinom                       | Endokrin diferansiasyon gösteren karsinom        |
| Metaplastik karsinom                               |                                                  |

Meme karsinomlarının yaklaşık %65-80'i duktal karsinomlardır. Bazı özel tip meme karsinomları (mikroinvaziv, kolloid, tübüler, kribriform) daha az agresif, daha düşük oranda aksiller tutulum ve daha iyi sağ kalım göstermektedirler. İngilterede 1 621 vakanın revizyonu ile yapılan bir çalışmada; 10 yıllık hayatta kalım oranları kribriform karsinom için %91, tubuler karsinom için %90, müsinöz karsinom için %80 olarak bildirilirken aynı çalışmada bu oranlar invaziv duktal karsinom, invaziv lobuler karsinom, medüller ve atipik medüller karsinomda sırasıyla %47, %54, %51 ve %55 olarak bulunmuştur (17).

**İnvaziv duktal karsinom :** Herhangi bir özel tip morfoloji göstermeyen tüm invaziv karsinomlar bu gruba alınır. Bu nedenle duktal karsinom tanısı genellikle diğerlerinin ekarte edilmesi ile konur. Bu patern, örneklenen tümöral dokunun %90'dan fazlasında olmalıdır. Memenin duktus epitelinden gelişen tümörlerdir. Günümüzde hem lobuler hem de duktal karsinomların, terminal duktal lobuler

üniteden geliştiğı kabul edilmekle beraber, WHO tarafından duktal terimi kullanılmakta ve kabul görmektedir (16). Tüm invaziv meme kansinonlarının %47-75'ni oluştururlar. Morfolojik olarak geniş bir grup içermekte olup bazıları yoğun bir stromal reaksiyonla ile birlikte oldukları için sert kıvamlı ve çevreye infiltrate görünümde kitleler oluştururlar.

İnvaziv lobuler kansinom : Sıklığı %2-15 arasında değişmektedir (16-17). Bu tümörler duktal kansinonlar gibi düzensiz sınırlı olabileceğı gibi, palpasyonla iyi sınırlı kitleler de oluşturabilirler. Oldukça yüksek oranda bilateral olma eğiliminde olup senron (%3) ya da metakron (%20) gelişebilirler (18).

*Prognozu iyi olan özel tipte meme kansinonları*

Tubuler kansinom: Tüm meme kansinonlarının %2'sini, mammografi ile tespit edilen kansinonların %8-20'sini oluştururlar (19). ALD metastazı %0-25 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle 1 cm'den daha büyük tübüler kansinomlu hastalara level I aksiller diseksiyon yapılmalıdır (20) Genellikle metastazlarında 3'den az ALD tutulumu görülmektedir.

İnvaziv kırıbriform kansinom:

Müsinöz kansinom: Tüm meme kansinonlarının %1-6'sını oluştururlar. Genelde daha ileri yaşta görülürler. Aksiller tutulum ve uzak metastaz oranı %4-15 dir (20).

Sekretuar kansinom: İlk olarak çocuklarda tanımlanmış olmakla birlikte erişkinde de tüm yaşlarda bildirilmektedir. İyi sınırlı kitleler oluştururlar.

*Prognozu kötü olan özel tipte meme kansinonları*

Metaplastik kansinom: Tüm meme kansinonlarının %0.5'nden azdır. Genelde büyük kitleler oluştururlar.

Taşlı yüzük hücreli kansinom: Sıklıkla lobuler kansinonlara eşlik edebilir Peritoneal ve serozal yüzeylere metastaz sıktır

Lipidden zengin kansinom:

Medüller kansinom: İnvaziv kansinonların %5-7'sini oluştururlar. Tipik olarak fibroadenomu veya intramamarian lenf nodunu taklit eden, iyi sınırlı, yumuşak, homojen kitleler oluştururlar (21).

### Aksiller Lenf Düğümleri:

Aksiller lenf düğümlerinde (ALD) metastatik tutulumun olup ya da olmaması, primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür. Bir çok klinik çalışmada hastalar ALD (-), ALD 1-3 pozitif ve 4 veya daha fazla ALD (+) olarak gruplandırılmış, metastaz olan ALD sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu belirlenmiştir (22). İnvaziv meme kanserli hastalarda en güçlü ve güvenilir yaşam göstergesi histolojik muayenede saptanan ALD sayısıdır. Bu nedenle ALD (+) hastalara adjuvan tedavi gerektiğinde fikir birliği vardır. İnvaziv tümörlerin aksine, non-invaziv tümörlerde aksiller tutulum oranı çok düşüktür. (+) ALD sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir (23).

### Tümör Büyüklüğü:

Tümör çapı, meme kanserinde hastalık tekrarı riski için ve özellikle ALD (-) hastalarda adjuvan tedavi için güvenilir bir prognostik faktördür. Tümör çapı ayrıca ALD tutulumunu da etkiler. Tümör çapı 1 cm'den küçük hastalarda aksiller tutulum riski %15 iken, çapı 5.5 cm veya daha büyük tümörlerde bu oran % 60'dır (23).

### Tümör Grade'i:

Tümör derecesi, patoloji raporunun standart bir parçası olup, meme kanserinin seyrinin önemli bir göstergesidir. Gerçekten de bir kurumda, ilgili patoloğlar tarafından yapılan tümör derecelemesi klinik sonuçlarla iyi bir uyum göstermektedir. Tümör derecelendirmesi ile ilgili en önemli sorun kişiler arası yorum farkıdır (24). Bazı sistemler sadece nükleer yapıları değerlendirir ve nükleer derece olarak sonuç verir. Bazı sistemler ise nükleer yapıları tümör yapısı ile birleştirilerek histolojik derece olarak sonuç bildirir. Meme kanseri için en sık kullanılan derecelendirme sistemleri, Scarff-Bloom-Richardson (SBR) sınıflandırması ve Fisher'in nükleer derecelendirme sistemidir, ancak çoğu zaman bunların da modifiye şekli kullanılmaktadır (1)

## HASTA ÖZELLİKLERİ

### Hasta Yaşı:

Yaşı genç olan hastaların sağkalımları daha düşüktür. Lokal hastalık tekrarı ve uzak metastaz oranı daha yüksektir. Genç yaş, diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak kötü prognostik faktördür. 5 yıllık sağkalım 33 yaş altında %71, 34-40 yaş arasında %85, 40 yaş üzerinde %87'dir. 30 yaşın altında lokal-bölgesel hastalık tekrarı %35 iken, 30 yaşın üstünde %4'dür (25).

Genç hastalarda meme kanserinin sonuçlarını inceleyen iki büyük çalışma vardır. Her iki çalışmada da 35 yaşın altındaki meme kanserli hastalarda prognozun yaşlı hastalardan daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır. Nixon ve ark.ları (26) grade 3 histoloji, yaygın intraduktal komponent, lenfatik damar invazyonu, nekroz, mononükleer inflamatuvar hücre reaksiyonu gibi kötü prognostik faktörlerin prevelansının yaşlanma ile azaldığını bulmuşlardır. Albain ve ark.ları (27) 30-35 yaşın altındaki hastalarda ALD tutulumu, tümör büyüklüğü, steroid reseptör (-)'liği, S-faz reaksiyonu ve p53 anormalliklerinde artış saptamışlardır. Her iki çalışmada da çok değişkenli analizler sonucu diğer prognostik faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra genç yaşın, hastalık tekrarı ve ölüm açısından prognostik anlam taşıdığı gösterilmiştir. Bu bulgular bazı genç kadınlarda meme kanserinin, yaşlı hastalardaki meme kanserinden biyolojik olarak farklı olduğunu düşündürmektedir.

## PROLİFERASYON ÖLÇÜMLERİ

Meme kanserinin gelişiminde büyüme fraksiyonu ya da proliferasyon kapasitesi önemlidir. Bu, araştırmacıların hücre siklusunun çeşitli fazlarında yer alan ve tümör hücresinin proliferasyon yeteneğini yansıtabilecek bazı ölçümleri değerlendirebilmek için yeni teknikler geliştirmesine yol açmıştır.

### Mitotik İndeks:

Mitotik indeks, hematoksilin-eozin ile boyanmış parafin doku kesitlerinde, ışık mikroskopu ile mitotik figür sayılarak tespit edilir. Proliferasyonun değerlendirilmesinde en eski, en kolay, en hızlı ve en ucuz yöntemdir. Klinik veya

biyolojik belirteçler ile birlikte değerlendirildiğinde prognostik bilgi sağlama etkisinin arttığı gözlenmektedir (1).

#### Timidin-Labeling İndeks:

Timidin-Labeling İndeks (TLI), tümör dokusunun işaretlenmiş timidin ile inkübe edilmesinden sonra, otoradyografik olarak işaretlenmiş nukleusların sayılması yöntemiyle tayin edilir. TLI, ALD'de tutulum, tümör büyüklüğü ve tanı sırasında hastalığın yaygınlığından bağımsız, ancak steroid reseptör düzeyleri ile ters orantılıdır. Silvestrini, hücre kinetiklerinin klinik kullanımını gözden geçirmiş ve çalışmalarının çoğunda yavaş proliferen olan tümörlerde hastalıksız yaşam süresi açısından avantajı olduğunu görmüştür (1).

#### Akım Sitometrisi ile S-Faz reaksiyonu:

DNA akım sitometrisi, taze dokuda, frozen biopsi materyalinde, iğne aspirasyon materyalinde veya parafin dokuda uygulanabilir. Bu teknikle DNA içeriği (DNA ploidi) ve hücre siklusu komponentleri hesaplanabilen bir DNA histogramı oluşturulur. Meme karsinomunda DNA sitometrisinin klinik kullanımıyla ilgili yayınlanmış 43 çalışmanın gözden geçirildiği bir konsensus toplantısı yapılmıştır. Metod standardizasyonunda eksiklikler ve S-faz reaksiyonunda suboptimal ölçümlere rağmen, hem ALD (-) hem ALD (+) invaziv meme kanserli hastalarda yüksek S-faz fraksiyonu ile artmış hastalık tekrarı riski ve mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir (1).

#### Ki67:

Ki67, sadece proliferen olan hücrelerde (geç G1, S, M, G2) bulunan bir nükleer antijene karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. Taze ve donmuş meme dokusunda çalışılabilir ve hızlı immünohistokimyasal ölçümler ile saptanabilir. Ki67 ile boyanma tümör büyüklüğü, histolojik derece, vasküler invazyon ve ALD tutulumu ile doğrudan, steroid reseptör durumu ile ise ters ilişkilidir (1).

Prolifere Hücre Nükleer Antijeni (PCNA):

PCNA, proliferen olan hücrelerde hücre siklusu boyunca bulunan DNA polimeraz alfa ile ilişkili bir nükleer proteindir. Bir monoklonal antikor olan PC10, tespit edilmiş meme kanseri dokusunda bir insan PCNA epitopunu tanıır. Çoğu çalışmada diğer prognostik faktörlerle korelasyonu zayıf bulunmuş özellikle ALD (-) meme kanserinde klinik sonuçla ilişkisi ümit kırıcıdır (28).

## STEROİD RESEPTÖRLERİ ve ÖSTROJENE BAĞIMLI FAKTÖRLER

Östrojen ve Progesteron Reseptörleri:

Başta meme ve endometrium karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR)'nin prognostik önemi belirlenmiştir. Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'inde, meme kanseri metastazlarının ise %45-55'nde ER (+)'dir. Primer ve metastatik meme kanserlerinin %45-60'nda PR (+)'dir. Bu pozitiflik oranları postmenapozal dönemde premenapozal döneme göre daha yüksektir.

ER (+) tümörler hormon tedavisine %55-60 yanıt verirken bu oran ER (-)'lerde %8, ER ve PR (+) lerde %75-80'dir. ER, evre I ve II meme kanserlerinde sağ kalım ve hastalıksız sağkalım ile ilgili bulunmuş, PR'nin ise sağkalım için ER'den daha belirleyici olduğu belirtilmiştir (17, 29).

pS2:

pS2 geni ilk kez östrojen uyarısı sonrası insan meme kanseri hücre serilerinde bulunmuştur. pS2 proteini, işlevi bilinmeyen, küçük (6450 kd) bir proteindir. Gen 21q kromozomuna klonlanmıştır. Ekspresyonu ER'nün fonksiyonel durumunu yansıtır ve primer meme kanserinde hem prognostik hem de prediktif değer taşıyor olabilir.

Çalışmalarda, insan meme kanserinde pS2 konsantrasyonu ile ER ve PR durumu arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Çoğu çalışmada pS2 konsantrasyonu ile ALD durumu ve tümör büyüklüğü arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır (1, 30).

Isı Şok Proteinleri (HSPs):

HSPs, çevresel streslere (ısı ağır metal, oksidanlara maruz kalma) ve fizyolojik streslere (viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, inflamasyon, iskemi, bazı antineoplastik ajanlara maruz kalma) yanıt olarak oluşur. Bazı HSPs normal hücrelerde bulunur, diferansiasyonun ve gelişimin değişik evrelerinde, hücre siklusu sırasında ekspresyonları hormonlar tarafından düzenlenir (1)

## BÜYÜME FAKTÖRLERİ ve RESEPTÖRLERİ

Memenin epitelyal hücreleri çeşitli hormon ve büyüme faktörlerinin etkisi altındadır. Bunların içinde en çok çalışılmış olanları tirozin kinaz büyüme faktör reseptörleridir. Bunlar hücre dışı ligand bağlayıcı yapıları, hücre içi kinaz yapıları ve aktive bağlarına göre dokuz farklı alt gruba ayrılırlar. Tip I büyüme faktör reseptörleri, memede bulunan ve meme kanseri gelişiminde rol oynayan bazı polipeptidleri içeren epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) ailesini içine alır. Bu ailenin üyeleri EGFR (c-Erb-b1), HER-2/neu (c-Erb-b2), HER-3 (c-Erb-b3) ve HER-4 (c-Erb-b4)'dür. HER-3 ve HER-4 yeni keşfedilmiş olup prognostik veya prediktif değerleri henüz belirlenmemiştir (1, 31)

Epidermal Büyüme Faktör Reseptörleri (EGFR) :

EGFR, 7q21 geni tarafından mRNA'dan kodlanan 170-kd'luk bir transmembran proteinidir. EGFR, normal meme epitelyal hücreleri üzerinde ve karaciğer gibi diğer dokularda normalde düşük düzeylerde bulunur. Primer meme kanserlerinin %35-60'nda EGFR ekspresyonu artmıştır. Hemen tüm çalışmalar EGFR ile steroid reseptörü arasında ters bir ilişki bildirmektedir. ER (-) veya PR (-)'liğinde, EGFR (+)'liği 2 kat fazladır. Birçok çalışmada EGFR ile kötü tümör derecesi ve artmış proliferasyon indeksleri ilişkisi gösterilmiştir. Yaş, menapoz durumu, histolojik tip, tümör büyüklüğü ve ALD tutulumu ile ilişkisini inceleyen çalışma sayısı azdır

Buna karşılık, EGFR'nin hormona yanıt veya direnç açısından prediktif değeri daha iyi bilinmektedir. Birçok çalışmada EGFR eksprese eden tümörlerde endokrin tedavilere direnç gösterilmiştir. Tersine, EGFR (-) ve özellikle de ER (+) tümörlerde yanıt oranları çok yüksektir. Nicholson ve ark. ları, bu tip hastalarda endokrin tedaviye yanıt oranını %80 , kısmi veya tam remisyonu ise %45 olarak bildirmişlerdir (32)

HER-2/neu (c-erbB-2) :

c-erbB-2, 17q21 kromozomunda yer alır ve mRNA ya transkripte edilir 185-kd'luk bir glikoproteindir. c-erbB-2 proteini, normal meme epitelyal ve myoepitelyal dokusunda düşük düzeyde bulunur. Komedo, büyük hücreli, duktal karsinoma in situ da aşırı miktarda papiller ve kribriform in situ tümörlerde nispeten düşük seviyelerde bulunur (1). Meme kanserlerinin %10-40'nda onkojen amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu söz konusudur. c-erbB-2 (+)'liği, yüksek histolojik derece , ER ve PR (-)'liği, ALD (+)'liği, anöploid ya da yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır (33)

## TÜMÖR SUPRESÖR GENLERİ

p53:

17p13 kromozomunda yerleşen p53 tümör süpresör geni, 53-kd'lik bir nükleer fosfoproteini kodlamaktadır. Bu gendeki değişiklikler meme kanseri de dahil birçok malign hastalıkta en sık görülen genetik değişikliktir. Mutasyonlar sonucu yapısal değişiklikler oluşur ve işlevi olmayan, ancak daha stabil bir nükleer protein üretilir. Mutant protein, immünohistokimyasal (IHC) yöntemlerle saptanabilen yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Çekirdekteki neredeyse tüm mutasyonlar saptanabilir ama protein kırılması veya çekirdek dışına uzanan mutasyonlar için duyarlılığı düşüktür (34).

nm23 :

nm23 geni, değişik metastatik yeteneği olan melanom hücrelerinin taranması sonucu bulunmuş ve Steeg ve ark. ları tarafından tanımlanmıştır. Araştırmacılar

nm23'ü tümör metastazı için süpreser bir gen olarak düşünmüşlerdir. Genin ürünü nükleozid difosfat (NDP) kinaz A olarak belirlenmiştir (1)

## INVAZYON ÖLÇÜMLERİ

Kanserde invazyon ve metastaz, proteolitik enzimler, büyüme faktörleri ve adhezyon moleküllerinin karmaşık ilişkileri sonucu oluşan multifaktöryel gelişimlerdir. Meme kanserinde bazı invazyon ve metastaz faktörleri in vitro ve in vivo modellerde çalışılmış ancak prognostik değerleri yeterince araştırılmamıştır

### Katepsin D :

Katepsin D bir glikoproteindir, glikosilata çevrilerek önce 52-kd' lik form oluşur. Daha sonra sırayla 48- kd, 34-kd, 14-kd lik formları oluşur. 52 ,48 ve 34-kd'lik formlar asidik pH da (optimal pH=3.5) enzimatik olarak aktiftirler. Fizyolojik pH da ise enzimatik aktivite göstermezler. Katepsin D östrojenik aktivite gösteren, insülin II reseptörü yoluyla büyüme faktörü gibi davranan, proteaz etkisi ile bazal membranı eriterek tümör invazyonunda rol oynayan bir glikoproteindir. Bu özellikleri ile invazyon ve metastaz açısından önemli bir prognostik faktördür (1).

### Plazminojen Aktivatör ve İnhibitörleri :

Meme kanserinde, ürokinaz-tip plazminojen aktivatör (uPA) yoluyla plazminojen aktivasyonu ve bunun tümör hücre invazyonu ile ilişkisi araştırılmıştır uPA, plazminojenin aktif enzim olan plazmine dönüşümünü katalize eden bir serin proteazdır. Plazmin, tip IV kollajenazı uyararak bazal membran proteinleri ve kollajenin yıkılmasını sağlar. uPA hücre yüzeyinde reseptöre bağlanır PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör-1) ve PAI-2 olarak tanımlanan iki doğal inhibitör tarafından kontrol edilir. Deneysel sistemlerde uPA inhibisyonu, invazyonu inhibe eder (1)

### Laminin Reseptörleri :

Laminin reseptörü, endotel hücrelerinin bazal membranından kanser hücrelerinin geçmesini sağladığı düşünülen, 67-kd'luk bir hücre yüzeyi

proteinidir Laminin reseptör ekspresyonu ALD tutulumu ve genç yaş ile ilişkili bulunmuştur. Tümör büyüklüğü ile ilişkisi zayıftır. Steroid reseptör durumu ve proliferasyon hızı, laminin reseptör düzeyleri ile ilişki göstermemektedir; ancak in vitro çalışmalarda laminin reseptörünün östrojen ve progesterinlerle etkilenebileceği gösterilmiştir (1)

## ANGİOGENEZİS

Deneyisel veriler, tümör büyümesinin yeni kapiller damar oluşumuna, yani angiogeneze bağımlı olduğunu göstermektedir. Tümör birkaç milimetre çapa ulaştığında, hücre nüfusunun artabilmesi için neovaskülarizasyona gerek vardır. Tümör içinde endotel hücreleri aktif olarak proliferasyonla birlikte, tümör içi mikrodamar yoğunluğu ve tümör içi endotel hücre proliferasyonu birbirinden ve tümör büyümesinden bağımsızdır. Araştırmacılar, tümördeki mikrodamar formasyonunun belirlenmesinin, uzak hastalık tekrarını göstereceği için prognostik bilgi sağlayacağını belirtmektedirler. Tümöre bağlı neovaskülarizasyon, Faktör VIII ilişkili antijene karşı monoklonal antikor veya hücre adhezyon molekülü CD31'i tanıyan monoklonal antikorun immünoperoksidaz ile boyanması gibi değişik yöntemlerle saptanabilir (1)

## IV- MEME KANSERİNDE TNM EVRELEMESİ

Mammografik tetkiklerin yaygınlaşması, sentinal ALD diseksiyonu ve moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesi invaziv meme kanserlerinin daha erken evrelerde saptanmasına yol açmıştır. Meme kanserinin doğal seyrinde gözlenen değişimler evreleme sisteminde yenilik gereksinimi doğurmuştur. AJCC (American Joint Committee on Cancer)'nin 2002 yılındaki sınıflaması aşağıdaki gibi olup çizelge 4'de evrelere göre sınıflama verilmiştir (35)

### Primer Tümör (T)

Tx : Primer tümör değerlendirilememiş

T0 : Primer tümör bulgusu yok

Tis : Karsinoma in situ; intraduktal karsinom, lobuler karsinoma in situ veya tümör kitlesi olmayan meme başının paget hastalığı

T1 :Tümör en büyük çapı 2 cm veya daha küçük

T2 : Tümör en büyük çapı 2 cm.den büyük ama 5 cm.den fazla değil

T3 : Tümör en büyük çapı 5 cm den daha büyük

T4 :Tümör boyutu ne olursa olsun, cilt ya da göğüs duvarına invazyon

### Bölgesel Lenf Düğümü (N)

Nx : Bölgesel lenf düğümü değerlendirilememiş

N0 : Bölgesel lenf düğümü metastazı yok

N1 : Meme kanseriyle aynı tarafta metastaz olan 1-3 aksiller lenf düğümü (ALD) var ve/veya klinik ya da radyolojik olarak görüntülenemeyen,ancak sentinal biyopside saptanan internal mammary lenf düğümünde saptanan mikrometastaz

N2 : Meme kanseriyle aynı tarafta metastaz olan 4-9 ALD var veya ALD metastazı yokken klinik muayene ya da görüntüleme yöntemleriyle internal mammary lenf düğümlerinde metastaz

N3 : 10 veya daha fazla ALD'de metastaz var 1 veya daha fazla ALD pozitifliğinde, internal mammary lenf düğümlerinde klinik veya görüntüleme yöntemleriyle metastaz var. 3'den fazla ALD metastazı varlığında klinik muayene ya da görüntüleme çalışmalarıyla bulunamayıp internal mammary lenf düğümlerinde sentinal lenf düğümü biopsisi ile tespit edilen mikroskopik hastalık mevcut veya supraklavikuler ALD metastazı var.

### Metastaz (M)

Mx : Uzak metastaz varlığı değerlendirilememiş

M0 : Uzak metastaz yok

M1 : Uzak metastaz var

Çizelge 4: Meme kanseri evrelemesi

|           | T              | N              | M  | 5 yıllık<br>sağkalım |
|-----------|----------------|----------------|----|----------------------|
| Evre 0    | Tis            | N0             | M0 | %100                 |
| Evre I    | T1             | N0             | M0 | %98                  |
| Evre IIA  | T0             | N1             | M0 | %88                  |
|           | T1             | N1             | M0 |                      |
|           | T2             | N0             | M0 |                      |
| Evre IIB  | T2             | N1             | M0 | %76                  |
|           | T3             | N0             | M0 |                      |
| Evre IIIA | T0             | N2             | M0 | %56                  |
|           | T1             | N2             | M0 |                      |
|           | T2             | N2             | M0 |                      |
|           | T3             | N1             | M0 |                      |
|           | T3             | N2             | M0 |                      |
| Evre IIIB | T4             | N0,N1,N2       | M0 | %49                  |
| Evre IIIC | Herhangi bir T | N3             | M0 |                      |
| Evre IV   | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 | %16                  |

“

## V-MEME KANSERİNİN DOĞAL SEYRİ

Kanser hücresinin meme içinde yayılması; a) meme parankimine infiltrasyon yoluyla, b) meme duktusları boyunca ve c) meme lenfatikleri aracılığı ile gerçekleşir. Kanserın çevre dokuya infiltrasyonu sıklıkla sivri uzantılar şeklindedir. Bu durum mamografik görüntülerde veya makroskopik kesitlerde karakteristik yıldızvari görünüm kazanmasına neden olur. Tedavi edilmediğinde, meme üzerindeki deri ve derin pektoral fasia da tutulur (36).

Holland ve ark. klinik olarak tek odaklı olduğu düşünülen, 4 cm.den küçük meme kanserli 264 mastektomi piyesinin yalnızca %40'nda histopatolojik olarak tümörün tek odakta bulunduğunu gözlemlemişlerdir (36).

Kanserın meme dokusundaki yerleşimi kadrnlara göre tanımlanmaktadır. 696 olguluık bir seride tümörlerin %48'nin üst dış kadranda, %15'nin üst iç kadranda, %11'nin alt dış kadranda, %16'sının alt iç kadranda ve %17'nin santral bölgede (areola ve çevresindeki 1 cm lik alan) yerleştiğı bildirilmiştir (35). Geriye kalan %3'lük grup ise multisentrik veya tümörün tüm memeyi kaplaması nedeniyle diffüz olarak tanımlanmıştır. Tümörün sıklıkla üst dış kadranda bulunmasının nedeni bu kadrındaki meme dokusu hacminin büyüklüğüne

bağlanmaktadır. Aynı zamanda (senkron) bilateral meme kanseri görülme sıklığı %1-2; farklı zamanlarda (metakron) görülme sıklığı ise %7-8'dir

Meme kanserinin palpe edilebilir bir büyüklüğe ulaşması için (yaklaşık 10 mm) ya da mammografik olarak saptanabilmesi için (3-5 mm) geçen sürede tümör 28-29 bölünmeye uğramaktadır. Meme kanserinde tümör boyutunun iki kat artması için geçen süre 50 ile 500 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 100 gündür. Memedeki neoplastik bir olayın 1 cm'e ulaşip klinik olarak saptanması için 8 yıldan fazla süre gerekir (11)

Meme kanserinin bölgesel olarak en sık yayıldığı alanlar ALD'leri, mammarya interna lenf düğümleri ve supraklavikuler lenf düğümü gruplarıdır.

Fizik muayenede palpe edilebilecek boyutlara ulaşmış meme tümörü bulunan olguların yaklaşık %50'sinde ALD tutulumunun olduğu histolojik olarak belirlenmiştir. ALD metastazı olasılığı primer tümörün boyutu ile direk olarak ilişkilidir. Tümör çapı 1cm den küçüklerde ALD metastazı %20.6 iken, 5 cm.den büyük olanlarda bu %70 i'dir. Histolojik olarak ALD metastazı bulunmayan gruplarda sağkalım, ALD metastazı bulunanlara göre belirgin olarak daha iyidir. ALD metastazı varlığında da tutulan ALD sayısı artımıyla sağkalım azalmaktadır. 10 yıllık sağkalım ALD (-)'lerde %65-82, ALD (+)'lerde %27-48, 4 ve daha fazla ALD (+) olanlarda ise %13-27'dir (37).

Mammarya interna lenf düğümlerine metastaz, yaklaşık olarak %22 vakada görülür. İç kadran ve santral yerleşimli tümörlerde, dış kadranlardakine oranla daha siktir (%35'e karşı %8). Mammarya interna lenf düğümlerine metastaz, ALD (+) olgularda %35, ALD (-) olgularda ise %8 görülür (37).

Meme kanseri pek çok organa metastaz yapabilmekle birlikte en sık tutulan organlar kemik, akciğer ve karaciğerdir. Tümör ne kadar küçükse uzak metastaz o kadar geç ortaya çıkmaktadır. ALD (-) olgularda tanı ile uzak metastaz arasındaki süre ortalama 69 ay, 1-3 ALD (+) olanlarda 43 ay, 4 ve daha fazla ALD (+) olanlarda ise 30 aydır (37)

## MATERYAL VE METOD

Meme kanserinde prognozu belirleyici faktörlerin analizi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda, primer meme kanseri nedeniyle cerrahi tedavisi yapılan ve verileri prospektif olarak kayıt edilen kadın hasta kohortunda yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların seçimi aşağıda tanımlanan şekilde yapıldı:

A. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 10 Ağustos 1981 ile 29 Haziran 2002 tarihleri arasında primer meme kanseri nedeniyle cerrahi tedavisi yapılan 415 hastanın verileri incelendi

Hastaların ortalama yaşı  $51 \pm 12$  yıl (26-96 yıl) idi. Hastaların % 68'ine iki adımlı uygulama ile cerrahi tedavi öncesi histopatolojik tanı konulmuştu. Bu hastaların sadece %14'ne palpe edilemeyen kitle nedeniyle (mammografi veya ultrasonografide saptanan) tel ile işaretli biyopsi yapıldı. Hastaların %32'ine ise tek adımlı uygulama ile ameliyat sırasında frozen biyopsi ile meme kanseri tanısı konuldu (Çizelge 5).

Çizelge 5: Meme lezyon özellikleri ve biyopsi yöntemleri

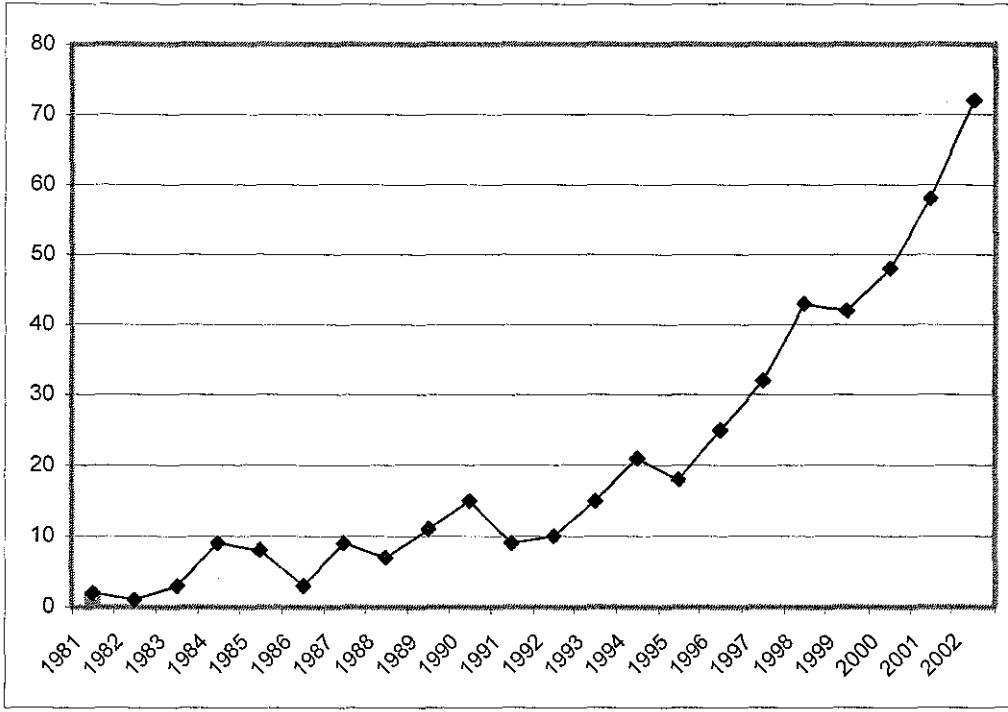
|                        | n   | (%)   |
|------------------------|-----|-------|
| Palpe edilebilen kitle |     |       |
| Tek adımlı uygulama    | 136 | 32    |
| İki adımlı uygulama    | 275 | 65    |
| Palpe edilemeyen kitle | 14  | 3     |
| Toplam                 | 425 | (100) |

Hastalara uygulanan meme cerrahisi türleri çizelge 6' da verilmiştir.

Çizelge 6: Uygulanan meme cerrahisi türleri

| Meme cerrahisi türü         | n   | %      |
|-----------------------------|-----|--------|
| Radikal mastektomi          | 160 | (37.6) |
| Modifiye radikal mastektomi | 236 | (55.5) |
| Simple mastektomi           | 26  | (6.1)  |
| Meme koruyucu cerrahi       | 3   | (0.7)  |
| Toplam                      | 425 | (100)  |

Meme kanseri nedeniyle yıllara göre yapılan ameliyat sayıları şekil 1'de verilmiştir.



..

Şekil 1: Yıllara göre meme ameliyat sayıları ( 2002 yılı ilk 6 ay, 36 hastadır ).

Hastaların INM sınıflamasına göre tümör ve aksiller lenf düğümü (ALD) durumları çizelge 7 ve 8' de verilmiştir.

Çizelge 7: Hastaların tümör çapına göre dağılımı.

| Tümör  | n   | (%)    |
|--------|-----|--------|
| Tis    | 21  | (4.9)  |
| I1     | 138 | (32.5) |
| I2     | 233 | (54.8) |
| T3     | 20  | (4.7)  |
| I4     | 13  | (3.1)  |
| Toplam | 425 | (100)  |

Çizelge 8: Hastaların patolojik ALD metastazına göre dağılımı

|        | n   | (%)    |
|--------|-----|--------|
| Yok    | 201 | (47.3) |
| Var    | 224 | (52.7) |
| Toplam | 425 | (100)  |

Hastaların histopatolojik tanıları çizelge 9’da verilmiştir

Çizelge 9: Hastaların histopatolojik tanıları.

| Histopatolojik tanı        | n   | (%)    |
|----------------------------|-----|--------|
| İnvaziv duktal Kanser      | 290 | (68.2) |
| İnvaziv lobuler Kanser     | 39  | (9.2)  |
| Medüller kanser            | 28  | (6.6)  |
| DCIS+Paget hastalığı       | 25  | (5.9)  |
| Diğer tür kanserler        | 43  | (10.1) |
| Müsinöz                    | 14  |        |
| Tübüler                    | 7   |        |
| Apokrin                    | 5   |        |
| Papiller                   | 4   |        |
| Taşlı yüzük hücreli        | 4   |        |
| Nöroendokrin farklılaşmalı | 3   |        |
| Berrak hücreli             | 2   |        |
| Adenoid kistik             | 1   |        |
| Ostoid diferansiasyonlu    | 1   |        |
| Kondroid diferansiasyonlu  | 1   |        |
| Liposarkom                 | 1   |        |
| Toplam                     | 425 | (100)  |

B Yukarıda tanımlanan hastaların 383’ünün (% 92 ) düzenli izlemi yapılırken 32 (% 8 ) hasta takipten çıktı. İki taraflı meme kanseri olan 9 hasta değerlendirmeye alınmadı. Sonuç olarak 374 hastanın verileri bu çalışmada değerlendirildi.

Bu çalışma yaklaşık 20 yıllık bir süreyi kapsadığı için bu süre içinde lokal ve sistemik tedavi seçeneklerinde değişiklikler olmuştur. Dolayısı ile hastaların hepsi aynı tedaviyi almadı. Bu nedenle 1983 ve 2002 yılları iki periyod halinde incelendi.

Birinci periyod 1983-1992 yılları, ikinci periyod ise 1993-2002 yılları olarak kabul edildi. Birinci periyotta tedavide cerrahi tercih, radikal mastektomi , adjuvan tedavide ise CMF (siklofosfamid- endoxan 500-1000 mg flakon-, metotreksat - methotrexate 50-500mg flakon-, 5-flourourasil -5 FU 250 mg flakon-) idi.

İkinci periyotta ise cerrahi tercih modifiye radikal mastektomi, adjuvan tedavide ise Adriamisin –Adriblastina 10-50 mg flakon-içeren rejimlerdi (CAF) Hormonoterapide her iki periyotta da Tamoksifen (tamodex, nolvadex 10-20 mg tablet) en az 5 yıl kullanıldı. ALD metastaz sayısı 4 ve daha fazla olan hastalara

radoterapi uygulanırken bu son yıllarda ALD metastaz sayısı bir olan hastalara da uygulandı.

Meme kanseri hastalarımızda, hastalık tekrarını ve HYS (Hastaliksız yaşam süresi)'ni etkilediği düşünölen faktörlerden klinikopatolojik veriler ve histopatolojik veriler kayıt edildi.

Klinikopatolojik veriler yaş (<45, ≥45 yıl), tümör çapı (<20 mm, ≥20mm), ALD (Aksiller lenf düğümü) metastaz durumu (yok, var), histolojik grade (Scaff-Bloom-Richardson derecelendirmesine göre 1, 2-3), patolojik ALD sayısı (<4, ≥4), hormon reseptör durumu (östrojen ve progesteron) ve histopatolojik tip olarak incelendi.

İmmünohistopatolojik belirteçlerden ise katepsin D, CEA, c-erbB-2, p53, Ki67, pS2, nm23, faktör VIII kayıt edildi (Çizelge 10).

Kaydedilemeyen vaka sayıları; histolojik grade, 188; patolojik ALD, 181; histopatolojik tip, 54 (ILC, IDC ve medüller karsinom dışındakiler); katepsin D, 173; CEA, 223; c-erbB-2, 153; p53, 171; Ki67, 343; pS2, 282; nm23, 224; faktör VIII de ise 227 idi.

Çizelge 10: HYS'ne etkisi araştırılan faktörler

|                                     |               |
|-------------------------------------|---------------|
| • yaş                               | • katepsin D  |
| • tümör çapı                        | • CEA         |
| • ALD metastaz durumu               | • c-erbB-2    |
| • histolojik grade                  | • p53         |
| • patolojik lenf düğümü sayısı      | • Ki67        |
| • östrojen reseptörü                | • pS2         |
| • progesteron reseptörü             | • nm23        |
| • östrojen ve progesteron reseptörü | • faktör VIII |
| • histopatolojik tip                |               |

#### İmmünohistokimyasal Yöntemler:

Formalin fiksasyonlu parafin bloklardan hazırlanan 5 µm kalınlıkta kesitlere, deparafinizasyon ve ksilen-alkolden geçirilerek hidrasyon işlemi uygulandı. Bu kesitlere immünohistokimyasal olarak "streptoavidin- biotin kompleks yöntemi" ile çizelge 11'de gösterilen primer antikorlar uygulandı. Renklendirici olarak diaminobenzidin (DAB) ve karşıt boya olarak Mayer Hematoksilen kullanıldı.

ER, PR, p53 ve Ki67 için tümör hücrelerinin % 10 nükleer boyanması; c-erbB-2 için %10 membranöz boyanması; damar invazyonunun (+) kabul edildiği Faktör VIII dışındaki diğer antikorlar içinse %10 sitoplazmik boyanması (+) kabul edildi.

Çizelge 11: İmmünohistokimyasal yöntemde kullanılan primer antikorlar

| Antikor    | Klon       | Kaynak | Kod no. | Dilüsyon oranı |
|------------|------------|--------|---------|----------------|
| ER         | 1D5        | Dako   | M7047   | 1/50           |
| PR         | 1A6        | Dako   | M3529   | 1/50           |
| Katepsin D | Poliklonal | Dako   | A0561   | 1/400          |
| CEA        | 11-7       | Dako   | M7072   | 1/50           |
| c-erbB-2   | Poliklonal | Dako   | A0485   | 1/100          |
| p53        | D0-7       | Dako   | M7001   | 1/50           |
| Ki67       | MIB-1      | Dako   | M7240   | 1/50           |
| pS2        | BC04       | Dako   | N7184   | 1/25           |
| nm23       | Poliklonal | Dako   | A0096   | 1/100          |
| F VIII     | " F8/86    | Dako   | M0616   | 1/50           |

#### İstatistiksel Yöntemler:

Bu çalışmada sonucu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesinde son nokta, takip süresince saptanan hastalık tekrarı veya meme kanseri dışında nedenle ölüme kadar olan süre HYS kabul edildi HYS için zaman, ay olarak ameliyat gününden itibaren hesaplandı HYS analizlerinde hastalığın lokal, bölgesel veya uzak alandaki ilk tekrarı ve kansere bağlı olmayan ölüm zamanı kullanıldı.

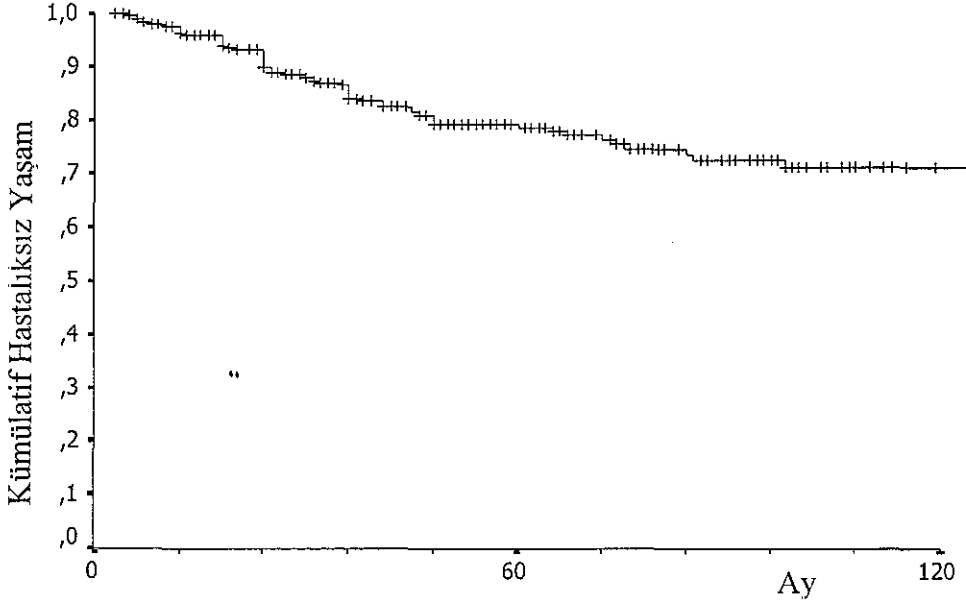
Tümörün göğüs duvarı veya ameliyat skarındaki ilk tekrarı lokal hastalık tekrarı olarak kabul edildi. İnternal mamaryan veya aynı taraftaki ALD hastalık tekrarı, bölgesel hastalık tekrarı olarak kabul edildi. Diğer bölgelerde olan hastalık tekrarları metastatik hastalık olarak kabul edildi.

Farklı istatistiksel metodlar kullanılarak veriler arasındaki ilişkiler saptandı. Hastalık tekrarı ve etkileyen faktör ilişkileri çapraz tablolarda verildi. Çapraz tabloların değerlendirilmesinde tek yönlü analizde Mantel-Haenszel analizi kullanılarak rölatif risk hesaplandı. HYS hesaplanması için Kaplan-Meier metodu kullanıldı İki grup arasında HYS farkı değerlendirilmesinde log-rank istatistiği kullanıldı

Hastalık tekrarını etkileyen bağımsız faktörlerin belirlenmesinde logistik regresyon analizi kullanıldı. HYS'ni etkileyen bağımsız faktörlerin belirlenmesinde ise cox regresyon analizi kullanıldı. Bu çalışmadaki tüm p değerleri iki yönlü testlere göre verildi. Hesaplanan p değeri 0.05 den küçük veya eşit ise anlamlı olarak kabul edildi

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 374 hastanın medyan izleme süresi  $40.5 \pm 2.4$  (medyan  $\pm$  standart hata) ay idi (3-244 ay) Hastalıksız yaşam süresi medyan  $37 \pm 2.4$  ay idi. Hastalıksız yaşam süresi grafiği şekil 2’de, evrelere göre yaşam süreleri ise çizelge 12’de gösterilmiştir.



Şekil 2: Hastalıksız yaşam süresi (5 yıllık= %79, 10 yıllık= %72)

Çizelge 12: Evrelere göre yaşam süreleri (5 yıllık).

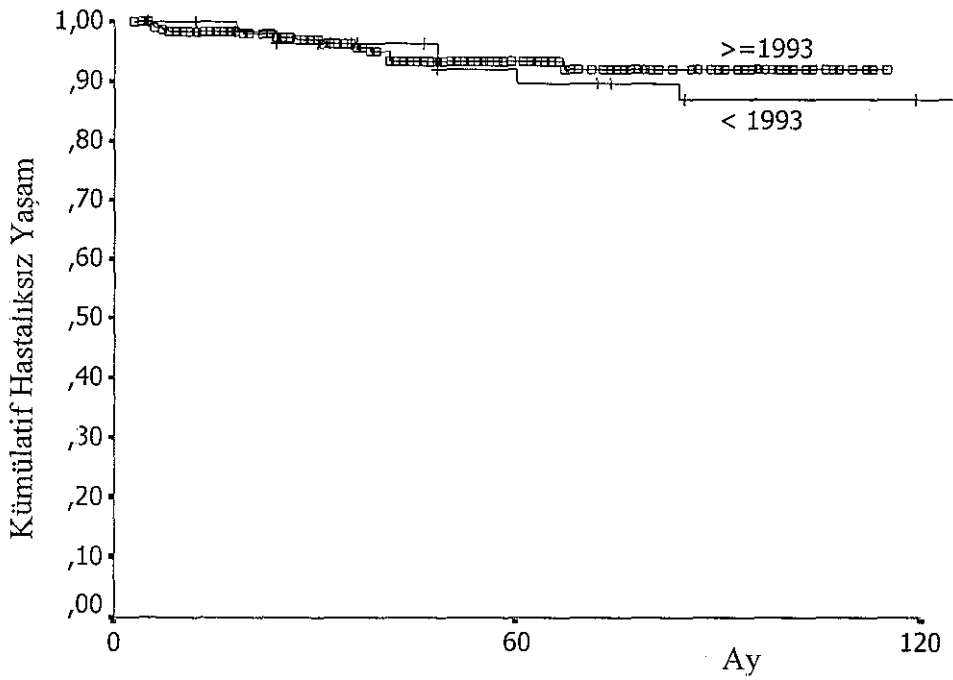
|          | Hasta yaşam süresi<br>% $\pm$ sh | Hastalıksız yaşam süresi<br>% $\pm$ sh |
|----------|----------------------------------|----------------------------------------|
| Genel    | $87 \pm 2$                       | $79 \pm 3$                             |
| Evre 0   | 100                              | 100                                    |
| Evre I   | 100                              | 100                                    |
| Evre II  | $88 \pm 3$                       | $80 \pm 4$                             |
| Evre III | $78 \pm 5$                       | $64 \pm 6$                             |

sh=standart hata

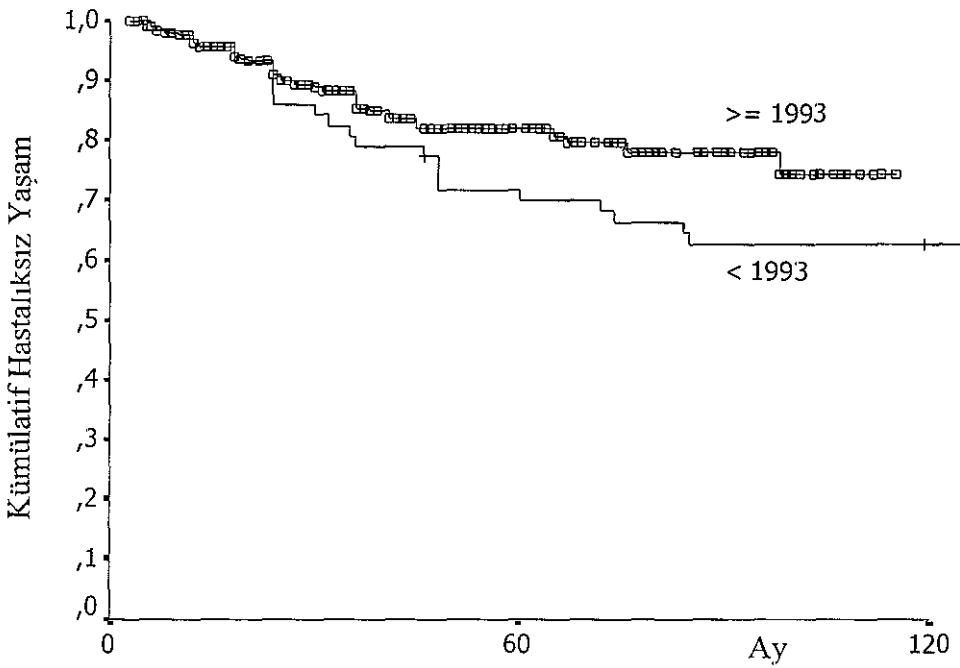
1983-1992 ile 1993-2002 yıllarındaki iki periyoddaki tedavi seçenekleri ve hasta özellikleri çizelge 13’de, periyodlara göre lokal-bölgesel hastalıksız yaşam süresi şekil 3’de, genel hastalıksız yaşam süresi şekil 4’de gösterilmiştir.

Çizelge 13: Hastalara ait özellikler ve tedavi seçenekleri.

|                            |                            | Periyot 1 |       | Periyot 2 |       | p      |
|----------------------------|----------------------------|-----------|-------|-----------|-------|--------|
|                            |                            | n         | (%)   | n         | (%)   |        |
| hasta sayısı               |                            | 57        | (100) | 317       | (100) |        |
| yaş (yıl)                  |                            |           |       |           |       |        |
|                            | ≥45                        | 40        | (70)  | 216       | (68)  | 0.761  |
|                            | <45                        | 17        | (30)  | 101       | (32)  |        |
| çap (mm)                   |                            |           |       |           |       |        |
|                            | <20                        | 11        | (19)  | 64        | (20)  | 0.877  |
|                            | ≥20                        | 46        | (81)  | 253       | (80)  |        |
| ALD metastazı              |                            |           |       |           |       |        |
|                            | yok                        | 21        | (37)  | 147       | (46)  | 0.183  |
|                            | var                        | 36        | (63)  | 170       | (54)  |        |
| patolojik<br>lenf bezi (n) |                            |           |       |           |       |        |
|                            | <4                         | 14        | (42)  | 59        | (37)  | 0.549  |
|                            | ≥4                         | 19        | (58)  | 101       | (63)  |        |
| östrojen reseptörü         |                            |           |       |           |       |        |
|                            | pozitif                    | 3         | (5)   | 138       | (44)  | <0.001 |
|                            | negatif veya<br>bilinmiyor | 54        | (95)  | 179       | (56)  |        |
|                            | “                          |           |       |           |       |        |
| progesteron<br>reseptörü   |                            |           |       |           |       |        |
|                            | pozitif                    | 3         | (5)   | 98        | (31)  | <0.001 |
|                            | negatif veya<br>bilinmiyor | 54        | (95)  | 219       | (69)  |        |
| mastektomi tipi            |                            |           |       |           |       |        |
|                            | radikal                    | 53        | (93)  | 75        | (24)  | <0,001 |
|                            | modifiye radikal           | 1         | (2)   | 220       | (70)  |        |
|                            | simple                     | 3         | (5)   | 19        | (6)   |        |
| radyoterapi                |                            |           |       |           |       |        |
|                            | yok                        | 49        | (86)  | 255       | (80)  | 0.325  |
|                            | var                        | 8         | (14)  | 62        | (20)  |        |
| kemoterapi                 |                            |           |       |           |       |        |
|                            | yok                        | 32        | (56)  | 152       | (48)  | 0.255  |
|                            | var                        | 25        | (44)  | 165       | (52)  |        |
| tamoksifen                 |                            |           |       |           |       |        |
|                            | yok                        | 25        | (44)  | 127       | (40)  | 0.591  |
|                            | var                        | 32        | (56)  | 190       | (60)  |        |



Şekil 3: Periyodlara göre lokal-bölgesel hastaliksız yaşam süresi,  $p= 0.5444$

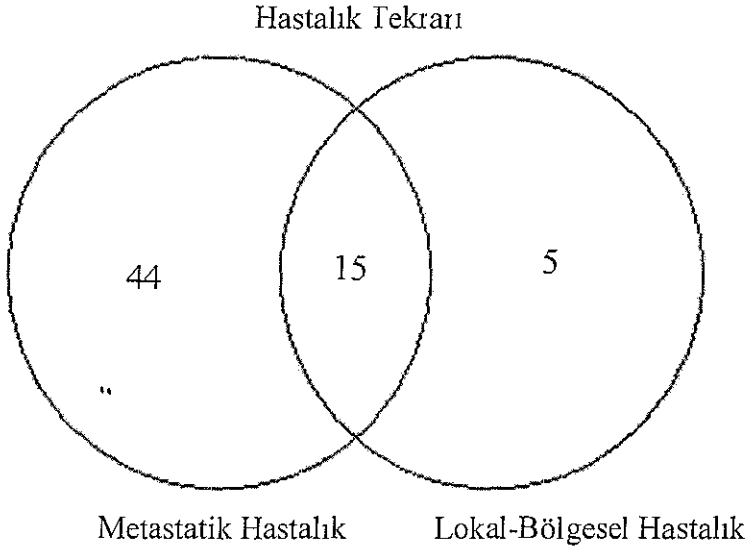


Şekil 4: Periyodlara göre genel hastaliksız yaşam süresi,  $p= 0.914$

Takip süresince 37 hasta öldü (% 9.9), hastalık tekrarı ise 64 ( %17.1) hastada görüldü (Çizelge 14, Şekil 5).

Çizelge 14: Takipteki hastalarda prognoz.

|                  | n  | %    |
|------------------|----|------|
| Ölüm             | 37 | 9.9  |
| Hastalık tekrarı | 64 | 17.1 |



Şekil 5: Takipteki hastalarda prognoz (Hastalık tekrarı görülen toplam 64 hastanın 15'inde hem metastatik hastalık hem de lokal-bölgesel hastalık birlikte görülürken 44 hastada sadece metastatik hastalık, 5 hastada ise sadece lokal-bölgesel hastalık görüldü)

Ölen 37 hastanın 33'ünde ölüm nedeni metastatik hastalığa, 4'ünde ise diğer nedenlere bağlıydı (Çizelge 15)

Çizelge 15: Ölüm nedenleri.

|                      | n  |
|----------------------|----|
| Metastatik hastalık  | 33 |
| Diğerleri            |    |
| İntrakraniyal Kanama | 1  |
| Gullian Barre        | 1  |
| Böbrek Yetmezliği    | 1  |
| Trafik Kazası        | 1  |

En sık görülen metastaz bölgeleri akciğer, karaciğer ve kemik olarak tespit edildi (Çizelge 16)

Çizelge 16: Metastaz yerleri.

|            | n  |
|------------|----|
| Akciğer    | 30 |
| Karaciğer  | 25 |
| Kemik      | 23 |
| Diğerleri* | 13 |

\*Diğerleri: Beyin, supraklaviküler, sürrenal, mediasten  
(Birden fazla organda metastazı olan hastalar vardır)

Yapılan ameliyat tipleri ve hastalık tekrarı ilişkisi çizelge 17’de verilmiştir.

Çizelge 17: Ameliyat şekli ve hastalık tekrarı ilişkisi.

|                             | hastalık tekrarı |       | hastalık tekrarı |      |
|-----------------------------|------------------|-------|------------------|------|
|                             | yok              |       | var              |      |
|                             | n                | %     | n                | %    |
| Radikal mastektomi          | 89               | (70)  | 39               | (30) |
| Modifiye radikal mastektomi | 200              | (91)  | 21               | (9)  |
| Simple mastektomi           | 18               | (82)  | 4                | (18) |
| Meme koruyucu ..            | 3                | (100) | 0                | (0)  |

Hastalık evresine göre hastalık tekrarı ilişkisi çizelge 18’de verilmiştir

Çizelge 18: Evre ve hastalık tekrarı ilişkisi.

|           | hastalık tekrarı |       | hastalık tekrarı |      | toplam |
|-----------|------------------|-------|------------------|------|--------|
|           | yok              |       | var              |      |        |
|           | n                | (%)   | n                | (%)  | n      |
| Evre 0    | 17               | (100) | 0                | (0)  | 17     |
| Evre I    | 68               | (97)  | 2                | (3)  | 70     |
| Evre IIA  | 89               | (86)  | 15               | (14) | 104    |
| Evre IIB  | 52               | (79)  | 14               | (21) | 66     |
| Evre IIIA | 43               | (75)  | 14               | (25) | 57     |
| Evre IIIB | 5                | (71)  | 2                | (29) | 7      |
| Evre IIIC | 36               | (68)  | 17               | (32) | 53     |

Klinikopatolojik faktörlerden yaşı 45 yılın altında olması, tümör çapının 20 mm ve üzerinde olması, ALD metastazının olması ve östrojen reseptörünün (-) veya bilinmiyor olmasının hastalık tekrarı istatistiksel olarak arttırdığı tek değişkenli analizde bulundu Diğer faktörlerle hastalık tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Çizelge 19).

Çizelge 19: Prognostik faktörlerin hastalık tekrarına etkisi

|                                   |                                   | hastalık tekrarı |              | p     | RR  | %95 CI   |
|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------|--------------|-------|-----|----------|
|                                   |                                   | yok<br>n (%)     | var<br>n (%) |       |     |          |
| yaş (yıl)                         |                                   |                  |              |       |     |          |
|                                   | ≥45                               | 220 (86)         | 36 (14)      | 0.022 | 1.9 | 1,1-3,3  |
|                                   | <45                               | 90 (76)          | 28 (24)      |       |     |          |
| çap (mm)                          |                                   |                  |              |       |     |          |
|                                   | <20                               | 71 (95)          | 4 (5)        | 0.005 | 4.5 | 1.6-12.7 |
|                                   | ≥20                               | 239 (80)         | 60 (20)      |       |     |          |
| ALD metastazı                     |                                   |                  |              |       |     |          |
|                                   | yok                               | 159 (95)         | 9 (5)        | 0.001 | 6.4 | 3.1-13.5 |
|                                   | var                               | 151 (73)         | 55 (27)      |       |     |          |
| histolojik grade                  |                                   |                  |              |       |     |          |
|                                   | 1                                 | 8 (89)           | 1 (11)       | 0.677 | 1.6 | 0.2-13.0 |
|                                   | 2-3                               | 148 (84)         | 29 (16)      |       |     |          |
| patolojik lenf bezi (n)           |                                   |                  |              |       |     |          |
|                                   | <4                                | 68 (77)          | 20 (23)      | 0.437 | 1.3 | 0.7-2.5  |
|                                   | ≥4                                | 76 (72)          | 29 (28)      |       |     |          |
| östrojen reseptörü                |                                   |                  |              |       |     |          |
|                                   | ..                                |                  |              |       |     |          |
|                                   | pozitif                           | 125 (89)         | 16 (11)      | 0.023 | 2.0 | 1.1-3.8  |
|                                   | negatif veya bilinmiyor           | 185 (79)         | 48 (41)      |       |     |          |
| progesteron reseptörü             |                                   |                  |              |       |     |          |
|                                   | pozitif                           | 87 (86)          | 14 (14)      | 0.311 | 1.4 | 0.7-2.6  |
|                                   | negatif veya bilinmiyor           | 223 (82)         | 50 (18)      |       |     |          |
| östrojen ve progesteron reseptörü |                                   |                  |              |       |     |          |
|                                   | her ikisi pozitif                 | 73 (87)          | 11 (13)      | 0.126 | 1.7 | 0.9-3.6  |
|                                   | her ikisi negatif veya bilinmiyor | 171 (79)         | 45 (21)      |       |     |          |
| histopatolojik tip                |                                   |                  |              |       |     |          |
|                                   | medüller ca                       | 18 (90)          | 2 (10)       | 0.292 | 2.2 | 0.5-9.9  |
|                                   | IDC                               | 214 (80)         | 53 (20)      |       |     |          |
|                                   | ILC                               | 25 (76)          | 8 (24)       | 0.213 | 2.3 | 0.5-15.2 |

IDC=İnvaziv duktal kanser, ILC=İnvaziv lobuler kanser, RR=Rölatif risk, CI=Confidence interval

Tek değişkenli analizlerde immünohistokimyasal belirteçlerden CEA(-)'liği, c-erbB-2 (+)'liği ve p53 (+)'liğinin hastalık tekrarını istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı bulundu. Diğer immünohistokimyasal belirteçlerle hastalık tekrarı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Çizelge 20).

Çizelge 20: İmmünohistokimyasal belirteçlerin hastalık tekrarına etkisi

|             |         | hastalık tekrarı |      |     |      | p     | RR   | %95 CI    |
|-------------|---------|------------------|------|-----|------|-------|------|-----------|
|             |         | yok              |      | var |      |       |      |           |
|             |         | n                | (%)  | n   | (%)  |       |      |           |
| katepsin D  |         |                  |      |     |      |       |      |           |
|             | negatif | 28               | (97) | 1   | (3)  | 0.122 | 5.0  | 0.7-38.3  |
|             | pozitif | 146              | (85) | 26  | (15) |       |      |           |
| CEA         |         |                  |      |     |      |       |      |           |
|             | pozitif | 104              | (92) | 9   | (8)  | 0.013 | 3.6  | 1.3-9.9   |
|             | negatif | 29               | (76) | 9   | (24) |       |      |           |
| c-erbB-2    |         |                  |      |     |      |       |      |           |
|             | negatif | 62               | (98) | 1   | (2)  | 0.012 | 13.4 | 1.8-100.4 |
|             | pozitif | 130              | (82) | 28  | (18) |       |      |           |
| p53         |         |                  |      |     |      |       |      |           |
|             | negatif | 127              | (89) | 15  | (11) | 0.046 | 2.3  | 1.0-5.2   |
|             | pozitif | 48               | (79) | 13  | (21) |       |      |           |
| Ki67        |         |                  |      |     |      |       |      |           |
|             | negatif | 76               | (92) | 7   | (8)  | 0.984 | 1.0  | 0.3-3.6   |
|             | pozitif | 44               | (92) | 4   | (8)  |       |      |           |
| pS2         |         |                  |      |     |      |       |      |           |
|             | negatif | 20               | (91) | 2   | (9)  | 0.900 | 1.1  | 0.2-5.8   |
|             | pozitif | 63               | (90) | 7   | (10) |       |      |           |
| nm23        |         |                  |      |     |      |       |      |           |
|             | pozitif | 65               | (88) | 9   | (12) | 0.387 | 0.6  | 0.2-1.8   |
|             | negatif | 70               | (92) | 6   | (8)  |       |      |           |
| faktör VIII |         |                  |      |     |      |       |      |           |
|             | negatif | 46               | (89) | 6   | (11) | 0.847 | 1.1  | 0.4-3.1   |
|             | pozitif | 83               | (88) | 12  | (12) |       |      |           |

RR=Rölatif risk

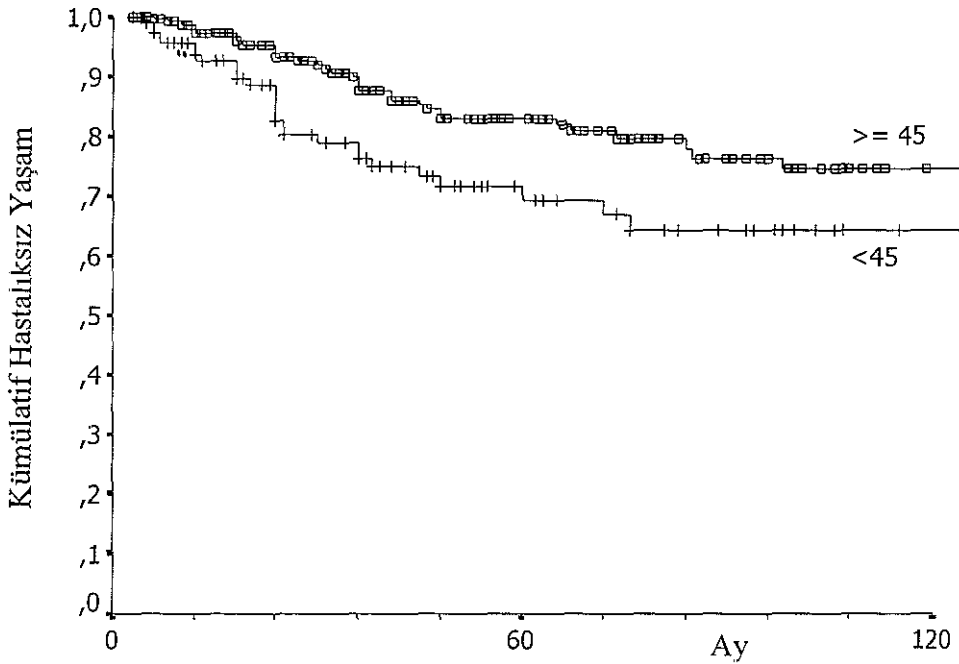
CI=Confidence interval

Hastalık tekrarı ile anlamlı ilişkisi saptanan yedi faktör olan yaşın 45 yılın altında olması, tümör çapının 20 mm ve üzerinde olması, ALD metastazının olması, östrojen reseptörünün (-) veya bilinmiyor olması, CEA (-)'liği, c-erbB-2 (+)'liği ve p53 (+)'liğinin çok değişkenli analizinde yaşın 45 yılın altında olması, ALD metastazı olması, CEA (-)'liği, c-erbB-2 (+)'liği ve p53 (+)'liğinin hastalık tekrarını bağımsız olarak olumsuz etkileyen faktörler olduğu bulundu (Çizelge 21).

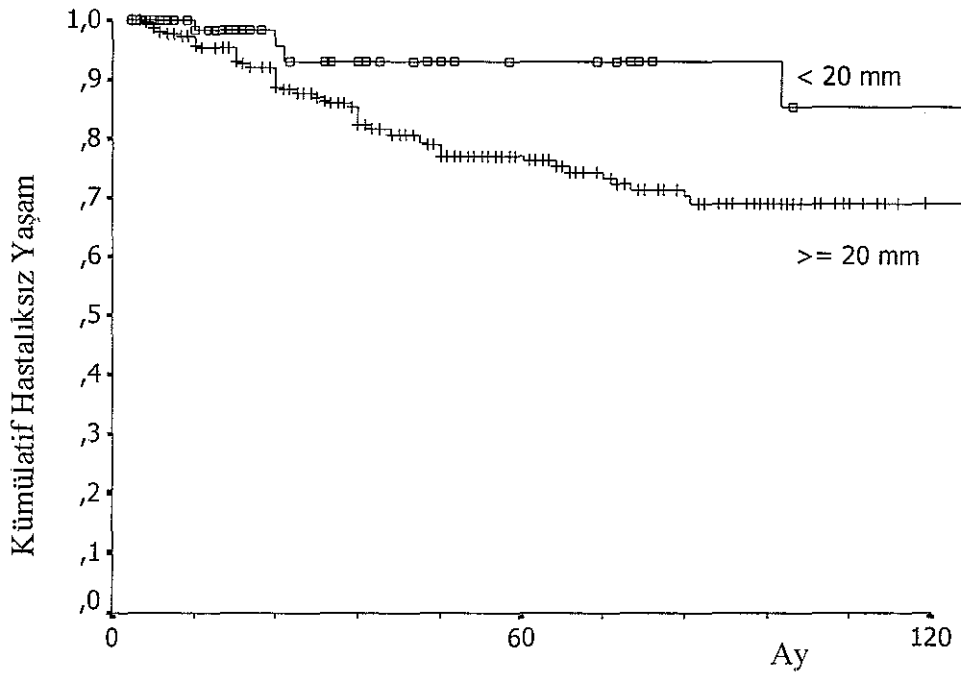
Çizelge 21: Hasta ve tümör özelliklerinin hastalık tekrarı ile çok değişkenli analizi.  
Analize dahil edilen hasta sayısı 134 (%36).

|                  | B   | S.E | wald | df | sig.   | Exp(B) | %95 CI    |
|------------------|-----|-----|------|----|--------|--------|-----------|
| yaş<45 yıl       | 3.2 | 0.9 | 13.6 | 1  | <0.001 | 24.1   | 4.5-130.8 |
| ALD metastazı    | 2.2 | 0.9 | 5.8  | 1  | 0.016  | 9.0    | 1.5-53.8  |
| CEA negatif      | 2.2 | 0.2 | 7.3  | 1  | 0.007  | 9.0    | 1.8-44.2  |
| c-erbB-2 pozitif | 3.2 | 1.2 | 6.9  | 1  | 0.009  | 24.2   | 2.2-259.9 |
| p53 pozitif      | 1.8 | 0.8 | 5.6  | 1  | 0.018  | 6.3    | 1.3-29.3  |

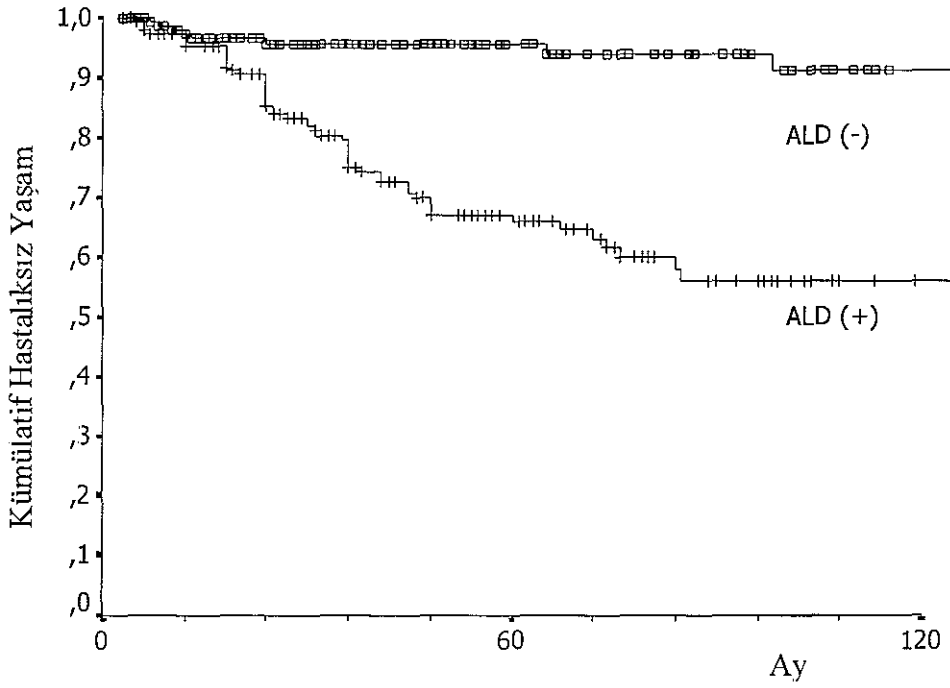
Klinikopatolojik ve histopatolojik tümör özelliklerinin hastalıksız yaşam süresi ile tek değişkenli analizi yapıldı. Yaşın 45 yılın altında olması, tümör çapının 20 mm den büyük olması, ALD metastazı olması, c-erbB-2 (+)'liği ve p53 (+)'liği hastalıksız yaşam süresini olumsuz etkileyen faktörler olarak bulundu (Şekil 6, 7, 8, 9, 10)



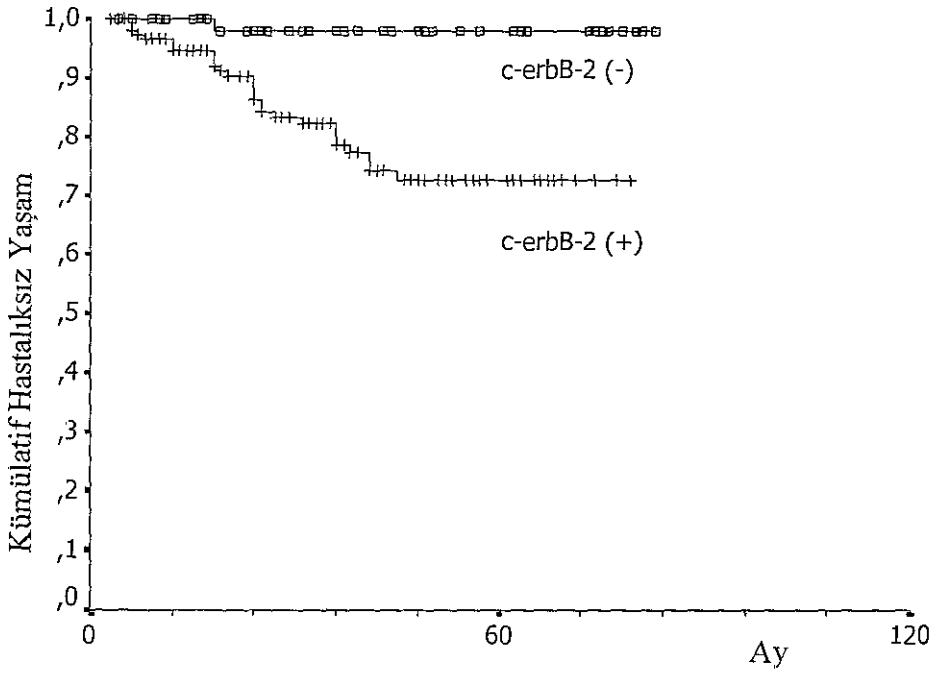
Şekil 6: Yaş ve hastalıksız yaşam süresi,  $p=0.0166$



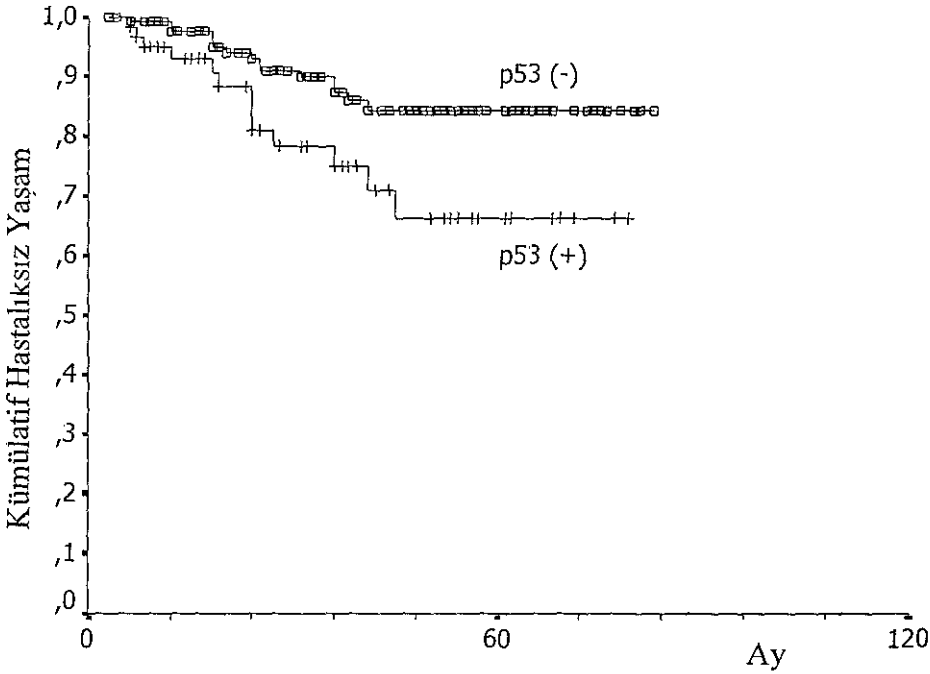
Şekil 7: Tümör çapı ve hastaliksız yaşam süresi,  $p=0.0248$



Şekil 8: ALD metastazı ve hastaliksız yaşam süresi,  $p<0.001$



Şekil 9: c-erbB-2 ve hastaliksız yaşam süresi,  $p=0.0011$



Şekil 10: p53 ve hastaliksız yaşam süresi,  $p=0.0202$

Hastaliksız yaşam sürelerini olumsuz etkileyen yaşı 45 yılın altında olması, tümör çapının 20 mm den büyük olması, ALD(+)’liği, c-erbB-2 (+)’liği ve p53 (+)’liğinin çok değişkenli analizinde yaşı 45 yılın altında olması, ALD (+)’liği,

c-erbB-2 (+)'liğinin bağımsız olarak hastalıksız yaşam sürelerini azaltmakta olduğu saptandı (Çizelge 22).

Çizelge 22: Hasta ve tümör özelliklerinin hastalıksız yaşam süresiyle çok değişkenli analizi.  
Analize dahil edilenlerde hastalık tekrarı 27(%7)vakada var,166 (%45) vakada yok

|                  | B   | SE  | wald | df | Sig.  | Exp(B) | %95 CI    |
|------------------|-----|-----|------|----|-------|--------|-----------|
| yaş <45 yıl      | 1.3 | 0.4 | 10.5 | 1  | 0.001 | 3.5    | 1.6-7.6   |
| ALD pozitif      | 1.6 | 0.6 | 7.1  | 1  | 0.008 | 5.1    | 1.5-17.1  |
| c-erbB-2 pozitif | 2.7 | 1.0 | 6.9  | 1  | 0.009 | 14.7   | 2.0-108.7 |

## TARTIŞMA

Meme kanserinin prevelansındaki artma, sosyal ve medikal bir sorun olarak kalmasına sebep olmaktadır. Yine de bu prevelansdaki artış kadınların yaşam sürelerinin artmasına ve mammografi gibi tanı yöntemlerinin daha fazla kullanılmasına bağlı olabilir. Mammografi teknolojisinin gelişmesine bağlı olarak da daha erken evre meme kanserlerinin tanısı artmaktadır. ALD (-) meme kanserlerinin %30'u bu hastalık nedeniyle ölür (38). 1993'de yeni tanı konulan meme kanserli hastaların %66'nda ALD (-) bulunmuştur. %25'inde tümör çapı 1 cm. den küçüktür ve bunlarda hastalık tekrarı %10'dan daha azdır. Bu nedenle sistemik adjuvan tedavi için karar verme sürecinde prognostik faktörler yardımıyla sistemik mikrometastaz riskini tahmin etmek gerekir. ALD (+) tüm hastalara adjuvan tedavi vermek gerekeceğinden prognostik faktörlerin değerlendirilmesi daha sonraki tedavinin içeriği bakımından ALD (-) hastalarda daha da önem kazanmıştır (39).

Adjuvan sistemik tedavinin meme kanserli kadınların sağkalımında önemli avantajları olmasına rağmen belirgin toksisiteleri olduğu gözardı edilemez. Tüm ALD (+) hastalarda 10 yıllık hastalık tekrarı %70'e yaklaştığı için sistemik adjuvan tedavi tavsiye edilir. ALD (-) hastaların ise ancak %15' i için sistemik adjuvan tedavi gerekir (40).

Palpe edilebilen meme lezyonlarında patolojik materyalin elde edilmesi için dört farklı teknik kullanılmaktadır: ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kor biyopsi, eksizyonel biyopsi, insizyonel biyopsi. Hastalarımızın % 96.7'sinde palpe edilebilen kitle vardı ve hiçbir hastada İİAB tekniği seçilmedi. Kor biyopsi ve insizyonel biyopsi yöntemleri ise lokal ileri evre meme kanseri olan hastalar için seçilen yöntemdi. Hastalarımızın çoğunda eksizyonel biyopsi yapıldı. Eksizyonel biyopsi için iki yöntem uygulanmaktadır. Genellikle iki-adımlı tedavi tercih edilmektedir (41). İlk adım, biyopsidir ki bu tümörün özelliklerini belirlemeyi ve hastanın tedavi konusunda bilgilendirilmesini ve hasta ile tedavi yönteminin tartışılmasını sağlar. Tek-adımlı uygulamada biyopsi ile cerrahi tedavi aynı seansta yapılmaktadır. Tek-adımlı uygulamanın mantığı tedavinin gecikmesinin hastanın prognoza kötü etki edeceği teorisine dayanmaktadır. Buna karşın tedavideki iki hafta gibi kısa süreli bir gecikmenin prognoza kötü etkisinin

olmadığı gösterilmiştir (42, 43) Hastalarımızın üçte birinde tek-adımlı uygulama yapılırken üçte ikisine ise iki-adımlı tedavi uygulandı. Palpe edilemeyen ve mammografi veya ultrasonografi ile saptanan lezyonlarda tel ile işaretleme sonrası eksizyonel biyopsi altın standarttır ve hastalarımızın %3'ünde bu yöntem kullanıldı (Çizelge 5) Palpe edilemeyen kitle oranı meme kanseri taramasının yapıldığı bir çalışmada % 33 gibi yüksek oranda saptanmıştır (44) Hasta grubumuzda palpe edilemeyen kitle oranı bu sayının 10'da biridir ve bölgemizde meme kanseri taramasının yapılmamasının bir sonucu olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda 1 ve 2. periyodlar arasında lokal-bölgesel hastalıksız yaşam süresi ve genel hastalıksız yaşam süresi bakımından istatistiksel belirgin bir fark bulunamadı (sırasıyla  $p=0.5444$  ve  $p=0.914$ ) Bu iki periyod arasında ER, PR ve cerrahi tedavi bakımından anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ) Ancak bu farkların hastalıksız yaşam süresine etkisi olmadığı görüldü.

Meme kanseri tanısı sırasındaki hasta yaşının meme kanseri prognozunu etkilediği bilinmektedir. Norveç'te 1955-1980 yılları arasında 31.594 kadın hastanın verilerinin değerlendirilmesi ile 34 yaş ve daha genç hastalarda prognozun kötü olduğu ve 35-49 yaş arasındaki hastaların ise en iyi prognoza sahip oldukları saptanmıştır (45). Falkson ve arkadaşlarınca 1.168 hastada yapılan çalışmada 35 yaş altındaki hastaların yaşam sürelerinin daha kısa olduğu ve hastalığın ilk tekrarından sonra medyan yaşam süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir (46). Nixon ve arkadaşlarının 1.398 evre I ve II meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada 35 yaşın altındaki hastalarda prognozun kötü olduğu gösterilmiştir ve kötü prognoz genç hastalardaki meme tümörlerinin daha yaşlı hastalara göre daha olumsuz özelliklere sahip olmasına bağlanmıştır (26).

Bu çalışmanın yapıldığı hasta grubunda 35 yaş altında 20 hasta vardı ve 5 hastada (% 25) takip süresinde hastalık tekrarı gözlemlendi Buna karşın 35 yaş ve üzerindeki hastalarda bu oran % 17 bulundu Genç yaş grubundaki hastaların azlığı nedeniyle hastalık tekrarı oran farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu nedenle 45 yaş, çalışmamızda sınırı olarak seçildi Hasta grubumuzda, yaşın 45'in altında olması hastalık tekrarını bağımsız olarak artıran bir faktör olduğu görüldü (Exp (B):24.1, % 95 CI: 4.5-130.8). Ayrıca HYS, 45 yaşın altındaki hastalarda 45 yaş ve üstündeki hastalara göre diğer faktörlerden bağımsız olarak

daha kısa bulundu (Exp (B): 3.5, % 95 Cİ: 1.6-7.6) (Çizelge 23 ve 24) Diğer çalışmalara benzer olarak çalışmamızın yapıldığı hasta kohortunda tanı sırasındaki yaştan küçük olmasının prognozu olumsuz olarak etkilediği gözlemlendi

Michaelson ve ark. tümör çapı ile sağkalım arasındaki ilişkiyi 1.352 hastada araştırmışlar ve tümör hücresi arttıkça metastaz riskinin arttığını tespit etmişlerdir Her 10 milyar hücrede 1 hücrenin metastaze olacağını bildirmişlerdir (47).

Reed ve ark. 613 ALD (-) meme kanserli hastada 10 yıllık hastalıksız sağkalımın T1 tümörlerde %81, T2 tümörlerde %67; genel sağkalımın ise sırasıyla %85 ve %70 olduğunu görmüşlerdir (38).

Son 20 yılda 1 cm ve daha küçük invaziv meme karsinomlu hastalarda progresif bir artış vardır Küçük meme kanserlerinde ALD metastazının klinik ve histopatolojik karakterlerinin bilgisi sınırlıdır. Maibenco ve ark. 12.950 1 cm.  $\geq$  tümörlü hastayı incelemişler. Tümör çapı 0.5 cm ve daha küçük olanlarda %9.6, daha büyük olanlarda ise %14.3 ALD metastazı görmüşlerdir ( $p < 0.001$ ) (48).

T1 tümörlerde ALD metastazı %21-35 rapor edilmiştir Chadha ve ark 263 T1 invaziv meme kanseri hastasını incelemişlerdir. %27 vakada ALD (+) bulunmuştur. Tek değişkenli analizde 1 cm. den büyük tümör çapı, orta-kötü diferansiye nükleer grade, yüksek S faz reaksiyonu, lenfatik-vasküler invazyon ve 60 yaşından küçük olmak ALD metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Ama çok değişkenli analizde ALD metastazı, tümör büyüklüğü ve lenfatik-vasküler invazyon ile ilişkili bulunmuştur Bu iki özelliği taşımayan sadece 7 hastada (%9) ALD metastazı bulunmuştur. Bu nedenle Chadha ve ark ları seçilmiş hastalarda rutin olarak aksiller diseksiyon yapılmayabileceğini bildirmişlerdir (49).

Bazı araştırmalarda ALD (-) meme kanserli hastalarda 5 yıllık hastalık tekrarı 2 cm den küçük tümörlerde %11, 2-3 cm. tümörlerde %22, 5 cm. den büyük tümörlerde %24 bulunmuştur. Carter ve ark. 13.464 ALD (-) hastada 5 yıllık hastalık tekrarı sırasıyla %6.2, %11.4, %17.8 olarak bildirmişlerdir (50). (39)

Biz 2 cm. den küçük tümörlerde hastalık tekrarı %4, 2cm ve daha büyük tümörlerde %20 bulduk. Tek değişkenli analizde 2 cm. ve daha büyük tümörlerin hastalık tekrarı etkilediğini (RR: 4.4, %95CI: 1.6-12.7) ama çok değişkenli analizde hastalık tekrarı arttıran bağımsız bir faktör olmadığını gördük. Aynı

şekilde 2 cm. ve daha büyük tümörlerin HYS'ni tek değişkenli analizde etkilediğini ( $p=0.0248$ ) ama çok değişkenli analizde bağımsız bir faktör olarak etkilemediğini gördük

Potansiyel olarak kür olabilecek meme kanseri olan kadınlarda cerrahi tedavinin amaçları, optimal lokal kontrol sağlamak ve hastalık tekrarı için yüksek riskli hastaları tanımlamak amacıyla evrelemektir. Meme kanserinden uzak occult metastaz nedeniyle ölen hastalarda bu ya lokal tedavi esnasında vardır ya da lokal-bölgesel hastalık uygun şekilde tedavi edilmemiştir. Bu nedenle iki temel amaç olmalıdır. Bunlar multisentrik hastalığı kontrol etmek ve ALD metastazını önlemektir. ALD'nün klinik değerlendirilmesinde hem yalancı (+)'lik hem de yalancı (-)'liğin oranı %30'dur. Bu nedenle ALD'nün durumunu patolojik olarak değerlendirmek meme kanseri için en önemli prognostik faktör olmuştur. Rosen ve ark. level I ALD (-) iken çoğu level II ALD'nde olmak üzere sadece %3 hastada skip metastaz bulmuşlardır. Bu da daha çok ALD çıkarılmasının gerekmediğini göstermektedir. Veronise ve ark. ise level I ve II' de metastaz varsa level III'de metastaz olma riskini %42.9 olduğunu bildirmişlerdir (51). Çıkarılması gereken ALD sayısı konusunda farklı görüşler vardır.

Polednak 69 543 lokal invaze ALD (-) hastada, 2 cm den küçük tümörlerde bile eğer 20'den az ALD çıkarılmışsa sağkalımda belirgin azalma olduğunu bildirmiştir (52).

Moorman ve ark. ALD (-) meme kanseri hastalarında incelenen ALD sayısının prognostik önemini araştırmışlardır. ALD (-) 911 hastanın medyan 84 ay izleminde, 20'den fazla ve az sayıda ALD çıkarılan hastalar arasında 5 yıllık sağkalım bakımından fark bulamamışlardır (53).

Mortelli ve ark. klinik olarak (-) ALD'li, 70 yaş üzeri meme kanserli ve meme koruyucu cerrahi uygulanan 671 hastayı karşılaştırmışlardır. Bu hastaların 172'sine aksiller diseksiyon uygulanmış 499 hastaya ise uygulanmamıştır. Mortalite ve uzak metastazlarda belirgin fark görülmemiştir. Total ALD hastalık tekrarı 5 yıllık %4.4, 10 yıllık %5.9 tespit edilmiştir (54).

Carter ve ark. 24 740 meme kanserli hastanın 5 yıllık takibinde ALD (+)'liğinin genel sağkalımı tümör çapından daha fazla etkilediği görmüşlerdir.

Sağkalım oranları ALD (+) ve  $\geq 5$  cm tümörlerde %45.3 iken ALD (-) ve  $<2$  cm tümörlerde %96.3 bulunmuştur (50).

Bizim çalışmamızda ALD (-) hastaların %5'nde, pozitif hastaların ise %27'sinde hastalık tekrarı görüldü. ALD (+) olmasının hastalık tekrarını bağımsız olarak arttıran bir faktör olduğu görüldü (Exp (B): 9.0, %95 CI: 1.5-53.8). Ayrıca HYS, ALD (+) hastalarda çok değişkenli analizde diğer faktörlerden bağımsız olarak daha kısa bulundu (Exp (B): 5.1, %95 CI: 1.5-17.1) (Çizelge 23, 24).

Adjuvan sistemik tedavinin şiddeti ve tipi, ALD durumuna özellikle de (+) ALD sayısına göre yapılır. 4-9 ALD (+) hastalara, daha az sayıda ALD (+) hastalardan daha yüksek doz kemoterapi verilebilir. 10'dan fazla ALD (+) hastalarda ise kemik iliği transplantasyonu ile daha toksik tedaviler kullanılabilir. Dees ve ark. 282 klinik olarak ALD (-) hastayı incelemişler. Bunların %19'nda 1-3, %5'nde 4-9, %3'nde 10 ya da daha fazla pozitif ALD bulmuşlardır (55).

Bizim çalışmamızda ALD metastazı olan 206 hastada, 4'den az ALD (+) olanlarda %23.4 ve daha fazla ALD (+) olanlarda ise %28 hastalık tekrarı görüldü. Tek değişkenli yapılan analizde hastalık tekrarına etkisi bulunmadı (RR= 1.3, %95 CI :0.7-2.5). Yine HYS için yapılan tek değişkenli analizde (+) ALD sayısının bir etkisi görülmedi.

Histolojik grade'in invaziv meme karsinomunda güçlü bir prognostik faktör olduğu kabul edilmektedir. Pinder ve ark. yaptığı 465 vakalılık çalışmada histolojik grade'in genel sağkalıma etkisi olduğunu bildirmişlerdir (ALD (-)'lerde  $p= 0.045$ , ALD (+)'lerde  $p<0.001$ ) ALD (-)'lerde grade derecesinin sağkalıma etkisi yokken, ALD (+)'lerde grade 3 tümörlerde belirgin bir artış görülmüş. Bu nedenle ALD (+) grade 3 tümörlü hastaların uzamış kemoterapiden daha fazla yarar göreceği savunulmuştur (56).

Reed ve ark. 10 yıllık sağkalımı histolojik grade 1'de %90, grade 2-3'de %70 bulmuşlardır ( $p<0.0001$ ) (38).

Biz çalışmamızda histolojik grade 1 tümörlerde %11, grade 2-3 tümörlerde %16 hastalık tekrarı gördük (RR: 1.6, %95 CI: 0.2-13.0). Tek değişkenli analizde hastalık tekrarını etkileyen bir faktör değildi. Yine HYS'ni tek değişkenli analizde etkilemediğini gördük.

ER ve PR durumu prognostik belirteçden daha çok hormonal tedaviye yanıtı önceden göstermek bakımından daha iyidir. Mc Guire ve Clark, ER (-) ve (+) arasında hastalıksız sağkalım arasında %8-10 fark bulmuşlardır. Bazı araştırmalarda bu fark bulunamamış, bazılarında da bu fark PR için bulunmuş ER için bulunamamıştır (57).

Chang ve ark uzak metastaz gelişen ALD (+) 346 meme kanseri hastasını incelemişler Çok değişkenli analizde PR (-)'liği, 50 yaş üzeri, visseral metastaz (kemik hariç), S-faz fraksiyon artışı ve düşük bcl-2 ekspresyonunun bağımsız olarak sağkalımı azalttığını söylemişlerdir. Ayrıca ER (-)'liği, p 53 artışı ve c-erbB-2 (+)'liğinin tek değişkenli analizlerde sağkalımı azalttığını bulmuşlardır (58).

Premenapozal ALD (-) kadınlarda genelde iyi bir prognoz vardır. Yine de bunlarda %30'a kadar hastalık tekrarı bildirilmektedir ve adjuvan kemoterapi almaları artmaktadır. Tsangoris ve ark bu özelliklere uygun 199 hastayı incelemişlerdir. %71 hastada ER (-) ve bunların %21'nde lokal ve uzak hastalık tekrarı göstermişlerdir. ER (+) hastaların ise %5'nde hastalık tekrarı olmuş ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ER/PR durumu, +/+ 30 hastanın 4'nde, +/- olan 13 hastanın 1'nde, -/+ olan 38 hastanın 8'nde, -/- olan 68 hastanın 13'nde hastalık tekrarı görülmüştür (59).

Hormon reseptörlerinin prediktif değerleri birçok yazar tarafından bildirilmiştir. Ama ALD (-) meme kanserlerinde prognozu göstermesi bakımından tartışmaları vardır (39).

Bizim çalışmamızda ER (-) veya bilinmiyor olmasının tek değişkenli analizde hastalık tekrarı arttırdığını gördük (RR: 2.0, %95CI: 1.1-3.8). Ama bu çok değişkenli analizlerde bağımsız bir faktör olarak bulunamadı. HYS' ni ise tek değişkenli analizlerde etkilemedi. Diğer yandan PR (-) veya bilinmiyor olması ile ER ve PR'nin ikisinin birden (-) veya bilinmiyor olmasının tek değişkenli analizlerde ne hastalık tekrarı ne de HYS'ni etkilemediğini gördük.

Histolojik tip ve evre meme kanserinin klinik seyrini uzun dönemde belirgin etkiler. Gamel ve ark 163 808 hastanın 1 ay- 19 yıl izleminden sonra %70 hastada duktal karsinom tespit etmişler, 5 yıl ve 10 yıllık sağkalımlar diğer tiplerle aynı bulmuşlardır (60).

Maibenco ve ark. müsinöz, papiller ve tubuler karsinomlarda diğer tiplere göre daha düşük ALD metastazı görmüşlerdir (%3.9'a karşılık %13.9,  $p<0.001$ ). İnvaziv duktal kanserlerin %14'ünde, invaziv lobuler kanserlerin %15'inde ve medüller kanserlerin %17.9'unda ALD metastazı görülmüştür (48). Bu da tümör tipinin hastalık tekrarı ve HYS'ni direkt olarak etkilediğini göstermektedir.

Biz 3 tip histopatolojik tanıyı değerlendirmeye aldık. Medüller karsinomda %10, invaziv duktal karsinomda %20, invaziv lobuler karsinomda %24 hastalık tekrarı gördük. Medüller karsinoma göre değerlendirilmede invaziv duktal karsinomun (RR: 2.2, %95 CI: 0.5-9.9) ve invaziv lobuler karsinomun (RR: 2.3, %95 CI: 0.5-15.2) hastalık tekrarını tek değişkenli analizde arttırmadığını gördük. Yine bunların HYS'ne etkisinin olmadığını tespit ettik.

Katepsin D'nin ölçüm teknikleri farklıdır ve standardize edilmemiştir. Bu nedenle prognostik faktör olarak kullanımı konusunda tartışmalar vardır (61).

Ravdin, meme kanserinde Katepsin D'nin prognostik önemini araştıran çalışmaları derlemiştir. Farklı antikör ve farklı yöntemlerle, tahmini eşik değerler kullanılarak yapılmış olan bu çalışmalara yorum getirmekte zorlanmıştır. Derlemede Katepsin D'nin prognostik faktör olarak gelecek vaat ettiği, ancak klinik sonuçların yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (62).

Tetu ve ark. larının yaptığı bir çalışmada 638 ALD (+) meme kanserli hastada katepsin D, IHC yöntemle değerlendirilmiş ve kanser hücresinde boyanmanın prognozla ilişkisi olmadığı, buna karşılık stromal elemanlarda boyanmanın daha kısa metastazsız sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmacılar stromal hücrelerin lokal invazyon ve metastaz gelişiminde anahtar rol oynadığını öne sürmüşlerdir (63). Benzer bulgular Johnson ve ark. larının çalışmasında gösterilmiş, yüksek katepsin D düzeyleri ile kötü prognoz ilişkisinin inflamatuvar hücreler gibi stromal hücre kaynaklı katepsin D'den kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (64).

Bizim çalışma grubundaki hastalardan 201'inde Katepsin D incelemesi yapıldı ve katepsin D (-) olanların %3'ünde, (+) olanların ise %15'inde hastalık tekrarı görüldü. Tek değişkenli yapılan analizde katepsin D, hastalık tekrarını bağımsız olarak arttıran bir faktör olarak görülmedi (RR: 5.0, %95: 0.7-38.3).

Yine tek değişkenli yapılan analizde katepsin D (+)'liğinin HYS' ne etkisi bulunamadı

Doku CEA ekspresyonunun meme kanserindeki prognostik değeri tartışmalıdır. Çoğu alışmada CEA ile sağkalım arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazıları CEA (+)'liğinde hastalıksız sağkalım daha kısa bulurken bazıları da CEA (-) liğinde daha kısa bulmuşlardır (57)

Esteban ve ark. 202 Evre I ve II hastada yaptığı çalışmada CEA ekspresyonu ile yaş>50 ( $p= 0.002$ ) ve ER (+)'liği ( $p=0.003$ ) arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. ER ve CEA (-)'lerin CEA (+)'lerden ölüm riskinin 3.9 kat daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Çok değişkenli analizlerde ise CEA (-)'liği durumunda, ER (-)'liğinin ER (+)'liğine göre hastalık tekrarını 3 kat, ölüm riskini ise 5.3 kat arttırdığını bulmuşlardır. CEA (-), ER (+) grup en uygun prognozlu grup olarak tespit edilmiştir (65)

Çalışmamızda CEA (+)'lerde %8 hastalık tekrarı görürken (-)'lerde %24 hastalık tekrarı gördük. Hasta grubumuzda çok değişkenli analizde CEA(-)'liği, hastalık tekrarını bağımsız olarak arttıran bir faktör olarak görüldü (Exp(B): 9.0, %95CI: 1.8-44.2). Diğer yandan CEA (-)'liğinin HYS'ni tek değişkenli analizlerde etkilemediğini gördük.

c-erbB-2 (+)'liğinin ALD (-) hastalarda, ilaç direnci, hastalık tekrarı ve sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu onkojen genelde duktal karsinomlarda (+) olur (39)

c-erbB-2 ve p53'n tümör progresyonu ile ilgili olduğu bilinmektedir ama prognostik değerleri tartışmalıdır. Reed ve ark. 613 ALD (-) meme kanserli hastaların %29'nda p53 (+), %10'nda c-erbB-2 (+), %57'nde ER (+) bulmuşlar ve bunların sağkalımı etkilemediğini görmüşlerdir. (38).

Rosen ve ark. 440 ALD (-) hastada c-erbB-2'nin tümör histopatolojisi ve prognoz ile ilişkisini araştırmışlardır. c-erbB-2 ile hastalık tekrarı veya sağkalım arasında belirgin bir ilişki bulamamışlardır. Medüller karsinomlu hastalarda c-erbB-2 (+)'liği diğer tiplere göre daha az (%10) bulunurken duktal karsinomda %49, lobüler karsinomda %43 bulmuşlardır. (66).

Hartmann ve ark. 354 ALD (+) meme kanserli hastayı incemişler. c-erbB-2 (+)'liği ile ALD tutulumu, ER (-)'liği ve yüksek nükleer grade arasında gl bir

ilişki tespit ederken, çok değişkenli analizlerde hastalıksız sağkalımda ve genel sağkalımda belirgin ilişki bulamamışlardır (67).

Carr ve ark. 190 meme kanserli hastayı incelemişler ve c-erbB-2' nin erken hastalık tekrarı bakımından bağımsız bir prognostik gösterge olduğunu ve c-erbB-2 (+)'lerin, (-)'lere göre daha kısa hastalıksız yaşam süresine sahip olduklarını bildirmişlerdir (68)

Çalışmamızda c-erbB-2 (-) hastalarda %2, (+) hastalarda ise %18 hastalık tekrarı görülmüştür (RR: 13.4, %95 CI: 1.8-100.4). c-erbB-2'nin (+) olması hastalık tekrarını bağımsız olarak arttıran bir faktör olarak görüldü (Exp(B): 24.2, %95CI: 2.2-259.9). Ayrıca HYS, c-erbB-2 (+) hastalarda diğer faktörlerden bağımsız olarak daha kısa bulundu (Exp(B): 14.7, %95 CI: 2.0-108.7).

Primer meme kanserinde p53 mutasyonu veya aşırı ekspresyonu %52 vakada görülür. Nükleer p53 artışı veya mutant p53 artışı ALD (-) meme kanserlerinde, yüksek tümör proliferasyon hızı, erken hastalık tekrarı ve erken ölümlerle ilişkilidir (69)

Molina ve ark. 655 vakalık serisinde tek değişkenli analizde p53 (+)'liğinin HYS'ni, ALD (+) ( $p<0.05$ ) ve ALD (-) ( $p<0.01$ ) hastalarda azalttığını göstermişlerdir (70).

Silvestrini ve ark. 256 ALD (-) meme kanserli hastayı incelemişler ve multipl regresyon testleri ile p53'ün hastalık tekrarında belirgin artışa neden olduğunu belirtmişlerdir (RR: 1.49, %95 CI: 1.19-5.23) (71).

Çalışmamızda hastalık tekrarı, p53 (-)'lerde %11, (+)'lerde ise %21 görüldü. p53 (+)'liğinin hastalık tekrarını, çok değişkenli analizde bağımsız olarak arttırdığını bulduk (Exp(B): 6.3, %95CI: 1.3-29.3). p53 pozitifliğinin HYS'ni tek değişkenli analizde arttırdığı ( $p=0.0202$ ) ama çok değişkenli analizde bağımsız olarak arttırmadığı tespit ettik

Ki67, IgG1 yapısında bir antikordur. Çalışmaların çoğunda mitotik indeks, tümör büyüklüğü, histolojik grade ve ALD (+)'liği arasında bir ilişki bulunmuştur. ER ve PR ile ters orantılı bir ilişki vardır. Veronese ve ark. çalışmasında cerrahi uygulanan 129 hasta incelenmiş. 4 yıldan fazla sürede hastalık tekrarı Ki67 artmış olanlarda %55.3, azalmış olanlarda %79.1; genel sağkalım ise sırasıyla %71 ve %95.6 olarak bulunmuştur (72).

Bizim çalışmamızda Ki67 (-) ve (+) olanların her ikisinde de %8 hastalık tekrarı görüldü (RR: 1.0, %95 CI: 0.3-3.6) Ki67 (+)'liğinin tek değişkenli analizlerde ne hastalık tekrarı ne de HYS'ni etkilediğini gördük

pS2, fonksiyonları bilinmeyen 84 aminoasitli bir proteindir pS2 predominant olarak ER (+) tümörlü hastalarda artar Birçok çalışmada pS2'nin meme kanserinde prognostik faktör olarak kullanılması araştırılmıştır Bir çalışmada pS2 hastalısız ve genel sağkalımı gösteren bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuş, üç çalışmada ise tek yönlü analizlerde bile olumlu sonuç alınamamıştır. Metastatik meme kanserli hastalarda, pS2 (+)'liği hormona cevabı ER ve PR (+)'liğinden daha iyi gösterebilir Schwartz ve ark bunu çalışmalarında belirtmişlerdir (39).

Çalışmamızda pS2 (+)'liğinin hastalık tekrarı arttırmadığını gördük (RR: 1.1, %95 CI: 0.2-5.8). Tek değişkenli analizde HYS'ne de etkisini bulamadık.

Bertheau ve ark. 112 primer meme karsinom olgusunu incemişler. Tek değişkenli analizde 35 yaş ve daha gençlerde nm23 ve c-erbB-2'nin, 36-50 yaşlarda ise p53'ün potansiyel önemli bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir Bu etki çok değişkenli analizlerde nm23 için saptanamamıştır (73)

Bizim çalışmamızda nm23 (+)'liğinin hastalık tekrarı (RR: 0.387, %95 CI: 0.2-1.8) ve HYS'ni tek değişkenli analizde arttırmadığını gördük.

Tümör büyümesi ve metastaz gelişiminde angiogenezinin rolü kesin olarak ortaya konmuştur; tümör çapının belli bir boyuta ulaşması anlamına gelen angiogenezin bir çok basamaktan oluşur ve bu süreç çeşitli angiogenik faktörler tarafından kontrol edilir ALD (-) meme kanserlerinin 1/3'ünde metastatik hastalık gelişir. Özbeş ve ark. yaptığı çalışmada meme koruyucu veya modifiye radikal mastektomi yapılmış 33 hastanın tümör içi damar yoğunluğunun diğer prognostik faktörlerle ilişkisi değerlendirmişlerdir. ALD tutulumu ile angiogenezin arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuşlardır ( $p < 0.01$ ) (74).

Salomon ve ark. 30 mm.den küçük, %71'nde ALD (-) olan 685 invaziv meme kanseri vakasını incelemişler. Faktör VIII'i tümör büyüklüğü ve histolojik grade ile ters ilişkili bulunmuşlardır (sırasıyla  $p < 0.001$  ve  $p = 0.005$ ) Ama tek ve

çok değişkenli analizlerde F VIII'in hastalığın prognozuna etkisi bulunamamışlardır (75).

Bizim çalışmamızda faktör VIII (-) hastalarda %11 , (+) hastalarda %12 hastalık tekrarı oldu (RR: 1.1, %95 CI: 0.4-3.1) Tek değişkenli analizde faktör VIII (+)'liğinin hastalık tekrarına ve HYS'ne etkisi bulunamadı

Çalışmamızda hastalık tekrarını bağımsız olarak olumsuz etkileyen faktörler olarak, yaşı 45 yılın altında olması, ALD metastazı olması, CEA(-)'liği, c-erbB-2 (+)'liği ve p53 (+)'liğini tespit ettik. Hastalıksız yaşam süresini bağımsız olarak olumsuz etkileyen faktörler ise yaşı 45 yılın altında olması, ALD metastazı olması ve c-erbB-2 (+)'liği olmasıydı. Yaş, ALD metastazı, c-erbB-2, p53 gibi faktörleri literatürle uyumlu bulduk. Diğer yandan CEA (-) ve (+)'liğinin her ikisi içinde literatürde HYS ni kısalttığına dair yayınlar vardır

Bu prognostik faktörlerin hastaların tedavisinde ve takibindeki yolları belirlemedeki rolleri konusunda görüş birliği vardır. Ancak bu konuda özellikle ALD (-) hastalardaki politikaların belirlenmesinde prognostik faktörlere daha çok ihtiyaç vardır. Çalışmamızdaki 208 ALD (-) hastada hastalık tekrarı sadece 9 vakada (%5) görüldüğü için bu alt grubu istatistiksel olarak değerlendiremedik. Bu nedenle daha çok vaka sayısına gerek vardır

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**